

**Untersuchungen und klinische Beobachtungen
über Methode und Aussagewert
der Antistreptolysin-Reaktion**

Hans L. Steinmetz

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK

UNTERSUCHUNGEN UND KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER
METHODE UND AUSSAGEWERT DER ANTISTREPTOLYSIN-REAKTION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von

Hans L. Steinmetz
aus
Bad Tölz

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. LANG
Mitberichterstatter: Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 1958

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Die Diagnose rheumatischer Erkrankungen bietet auch heute noch trotz fortgeschrittener klinischer - und Laboratoriumstechnik viele Probleme. Es gelingt vielfach noch nicht, eine spezifische Diagnose des Rheumatismus zu stellen. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist zwar in vieler Beziehung weitgehend erforscht, aber speziell die Rolle bestimmter Erreger ist noch nicht genügend geklärt.

Besonders die Suche nach einem spezifischen Erreger bzw. spezifischen serologischen Veränderungen bei rheumatischen Erkrankungen blieb ohne eindeutigen Erfolg.

Daß Sensibilisierungsvorgänge im Organismus bei Rheumatismus eine große Rolle spielen, ist seit den grundlegenden Arbeiten von KLINGE (1) bekannt.

Heute sieht man die Pathogenese des rheumatischen Symptomenkomplexes u.a. als eine hyperergische Reaktion des sensibilisierten Organismus auf Streptokokkeninfekte.

Da statistisch festgestellt werden konnte, daß bei fast allen rheumatischen Erkrankungen anamnestisch eine Angina als unmittelbare Vorkrankheit vorgelegen hatte, war es naheliegend, den Rheumatismus als eine hyperergische Reaktion auf den nachgewiesenen, vorausgegangenen Streptokokkeninfekt zu deuten, wenngleich inzwischen auch durch andere Antigene experimentell rheumaähnliche Gewebsveränderungen hervorgerufen werden konnten.

Als weitere Frage stand nun zur Debatte, wie es zu dieser Hyperergie kommt. Sie konnte lange nicht beantwortet werden und so blieb der pathogenetische Ablauf des rheumatischen Geschehens weiterhin unklar, bis man durch intensive Forschung auf dem Gebiete der Allergie in den beiden letzten Jahrzehnten über deren Zustandekommen zu klaren und eindeutigen Ergebnissen gelangte, denen zufolge heute der Rheumatismus allgemein als eine durch Streptokokken hervorgerufene hyperergische Entzündung eines spezifisch 'sensibilisierten' Organismus angesehen wird. Unter der Vielzahl der existierenden Streptokokkenstämme mit all ihren Varianten schien es zunächst, als wäre eine Klärung und Analysierung mit dem Ziel, eine bakteriologisch einwandfreie und zuverlässige Differenzierungsmöglichkeit der Streptokokken in Bezug auf die Pathogenese des rheumatischen Infekts zu schaffen, auf der bis zu diesem Zeitpunkt bestehenden Grundlage der medizinischen Erkennt-

nisse nicht möglich.

SCHOTTMÜLLER's (2) Verdienst war es zunächst, die hämolysierenden Streptokokken als besonders stark menschenpathogen identifizieren zu können, wenngleich diese Tatsache sich im Tierversuch und bald auch am Kranken als eine nicht absolut gültige These erweisen sollte.

Ebenso war einem Versuch SHERMAN's (3), die Streptokokken nach ihren Stoffwechseleigenschaften zu gliedern, in Hinsicht auf ein Vorwärtkommen in der Rheumaforschung kein Erfolg beschieden.

amerikanischen Forschern gelang es schließlich in jahrelanger intensiver Arbeit, die Streptokokken in einem geordneten System unterzubringen.

In diesem heute allgemein gültigen System werden die Streptokokken nach dem Antigen - Aufbau ihres Zell-Leibes eingeordnet.

Zunächst unterscheidet man auf Grund der Hämolysfähigkeit die β -hämolysierenden Streptokokken, die eine intensive Hämolysierung auf der Blutkultur bewirken, von den α -hämolysierenden Streptokokken, die zur Viridans-Gruppe gehören und die Blutplatte vergrünen, sowie den γ -Streptokokken, die die Blutkultur unverändert lassen.

Die β -hämolysierenden Streptokokken lassen sich nach R. LANCEFIELD (4) auf Grund einer spezifischen Präzipitation ihres C - Polysaccharids = ein Bestandteil des Bakterienzell-Leibes, in Gruppen unterteilen.

Eine Gruppe wird durch die homologe, streng spezifische Anordnung ganz bestimmter, serologisch charakterisierbarer Antigenbausteine definiert, denn jeder dieser Bausteine bringt im Organismus Antikörper von strenger Spezifität hervor.

Der Zell-Leib der Streptokokken, ausgenommen die anaeroben Streptokokken sowie die Viridans-Gruppe, enthält eben dieses bereits erwähnte C - Polysaccharid, welches durch geeignete Fraktionsmethoden als Hapten rein dargestellt werden kann. LANCEFIELD gelang es nun zu beweisen, daß dieser Antigenbaustein mit seinem zu ihm gehörigen, homologen, durch ihn erzeugten Immunkörper streng spezifisch in Form einer Präzipitation reagiert.

Es sind 12 dieser als C-Substanz bezeichneten Bausteine bekannt, die man mit den Buchstaben A-N belegt hat. Die Gesamtheit dieser Stämme, die den Baustein A besitzt, ist demnach die Gruppe A. Danach zerfallen die aeroben Streptokokken in 12 Gruppen (A-N).

Zur Gruppe A gehören die meisten β -hämolysierenden Streptokokken, die

man als die Erreger bei Angina findet, welche anamnestisch sehr oft als Vorkrankheit einer polyarthritischen Affektion angetroffen wird; auch die Scharlach-Streptokokken gehören zu dieser Gruppe.

Streptokokken der Gruppe C findet man häufig bei Infektionskrankheiten, die Arthritis im Gefolge haben.

Diese Vielzahl von serologischen Gruppen lässt sich nun weiter unterteilen in Typen, von denen man heute bei der vornehmlich menschenpathogenen Gruppe A über 50 kennt.

Aus der Antigen-Struktur geht nun hervor, daß die Viridansstreptokokken gar nichts mit der Gruppe A der β -hämolytischen Streptokokken gemeinsam haben. Somit ist es wohl einleuchtend, daß die Auffindung derartiger, streng spezifischer Antikörper im Patientenserum der beste Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfektion einerseits und der rheumatischen Erscheinungsform andererseits ist.

In dieser Hinsicht ist es COBURN (5) und YOUNG gelungen, den Beweis dafür zu erbringen, daß die einer Polyarthritis rheumatica vorhergegangene Angina stets von α -hämolytischen Streptokokken der serologischen Gruppe A, aber niemals von Viridans-Streptokokken verursacht wurde. Oft aber verläuft diese Angina unter klinisch nicht in Erscheinung tretenden Symptomen, sodaß nur durch die im Blut nachweisbaren spezifischen Antikörper gegen A - Streptokokken diese sekundär nachgewiesen werden können.

Auf diesen Erkenntnissen fußend wurden mehrere Untersuchungsmethoden entwickelt - es sei hier nur kurz die HÄMAGGLUTINATIONS - REAKTION nach ROSE unter Verwendung sensibilisierter Hammelerythrozyten, ihre Modifikation nach PAUL und PUNNEL mit frischen, unvorbehandelten HBK, die HÄMAGGLUTINATIONS - REAKTION nach SVARTZ und SCHLOSSMANN mit absorbiertem Serum und sensibilisierten HBK, die L - AGGLUTINATION und nicht zuletzt die besonders in Deutschland noch kaum angewandte ANTISTREPTOLYSIN - REAKTION nach KALBAK (6) in der Modifikation von SCHEIFFARTH (7) und LEGLER erwähnt, mit deren Hilfe man bestrebt ist, die vordem so häufigen Fehldiagnosen mit der daraus zwangsläufig resultierenden falschen Therapie gerade bei dem so sehr komplizierten Rheumatismusbegriff weitgehendst ausschalten zu können und so zu einer exakten Diagnostik und einer Erfolg versprechenden Therapie zu gelangen.

Zu den zahlreichen, von den β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A gebildeten extrazellulären Substanzen = Ektotoxinen, die beim Rheumatismus von Bedeutung sind, gehören neben der STREPTOKINASE (=fibrinverflüssigender Enzymaktivator), der HYALURONIDASE, dem ERYTHROTOXIN (=Scharlachtoxin), auch die HÄMOLYSINE, auch STREPTOLYSINE genannt, deren Immunkörper die streng spezifischen ANTISTREPTOLYSINE sind, die sich wiederum als ANTISTREPTOLYSIN "S" und ANTISTREPTOLYSIN "O" definieren lassen.

Letzteres ist mit ein wichtiger Immunkörper, der in neuerer Zeit in Form der ANTISTREPTOLYSIN - REAKTION, einer ANTIGEN - ANTIKÖRPER - REAKTION, in der Differentialdiagnostik, Therapie und Prognostik bei akuten als auch chronischen Erkrankungen durch β -hämolytische Streptokokken wie Angina, Scharlach, Polyarthritis rheumatica und ihren pathogenetisch verwandten Neben- und Nachkrankheiten immer mehr zu einer unentbehrlichen Reaktion zu werden scheint, wie dies in Dänemark bereits seit Jahren der Fall ist, wo sie als "WASSERMANN des RHEUMATISMUS" angewandt wird.

TODD (8) machte 1932 die Entdeckung, daß bestimmte Streptokokkenstämme u. a. zur Bildung zweier hämolysierender Ektotoxine befähigt sind, des "O" Streptolysins und des "S" Streptolysins, die sich jedoch in ihrer serologischen Wirkungsweise auf den Organismus wesentlich unterscheiden. Das O - Streptolysin ist ein sauerstoffempfindliches, labiles, schwefelhaltiges Protein in Sulfhydrylgruppen - Bindung, das die Erythrozyten verschiedener Tierspezies verschieden stark löst. Es bildet sich in allen Nährböden, im Gegensatz zu dem stabilen S - Streptolysin, welches nur in einem serumhaltigen Milieu entstehen kann.

Das O - Streptolysin wird durch Reduktion aktiviert, während das S - Streptolysin in Gegenwart von Sauerstoff irreversibel inaktiviert wird. Auf dieser Eigenschaft beruht auch mit eine seiner Isolierungsmöglichkeiten vom O - Streptolysin.

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die Tatsache, daß S - Streptolysin nur als Antigen hämolysierender Streptokokken der Gruppe A anzutreffen ist, während O - Streptolysin neben den Stämmen der Gruppe A auch noch von den Human - C und G - Streptokokken gebildet wird.

Bei vergleichenden Untersuchungen beider Streptolysine auf ihre Verwendbarkeit als spezifische Antigene konnten Th. PACKALEN (9) und J.H. HUMPHREY (10) den Nachweis erbringen, daß der vom S - Streptolysin

im Organismus hervorgebrachte Immunkörper, das S - Antistreptolysin, ein unspezifischer ist, denn es zeigten sich sowohl im Serum Kranker, bei denen einwandfrei rheumatische Affektionen vorlagen, als auch bei Gesunden niedrige und abnorm hohe ASL-S-Titer, ohne dabei von einer nur annähernden Gesetzmässigkeit sprechen zu können. Ganz anders gartet waren hingegen die Ergebnisse, die in gleicher Weise bei Untersuchungen des Serums von durch A - Streptokokken hervorgerufener Angina, sowie rheumatischer Krankheitsbilder erhalten wurden; es zeigte sich ein regel- und gesetzmässiger, je nach dem Verlauf des Krankheitsgeschehens allmählich oder schnell über die Norm ansteigender, und mit dem Abklingen der Erkrankung entsprechender Abfall des ASL-O-Titers auf den Normaltiter, der bei den ständig mitgelaufenen Seren gesunder Kontrollpersonen unverändert geblieben ist.

Demnach kann das Antistreptolysin S als für die Diagnose unbrauchbarer, unspezifischer Immunkörper ausgeschieden werden. Das S - Antistreptolysin kommt in den β - und α -Globulinen, verbunden mit Lipoiden in der Serumglobulin-Fraktion vor, mit deren Extraktion es auch aus dem Serum verschwindet. Demgegenüber ist das O-Streptolysin ein streng spezifisch wirkendes Vollantigen, das den Organismus zur Bildung des ebenfalls streng spezifischen Vollantikörpers, des O-Antistreptolysins, veranlasst, welches in seiner Lokalisation ausschliesslich an die γ -Globulin-Fraktion des Serums gebunden ist.

RANTZ (11) u. a. stellten fest, dass dieser echte Vollantikörper, das ASL-O, im Blut vom 2. Lebensjahr an anzusteigen und nach Erreichen des 20. Lebensjahres wieder abzufallen pflegt. Diese Tatsache ist so zu verstehen, als dass im frühen Kindesalter (=Säuglingsalter) nach verschiedenen Autoren der γ -Globulingehalt im Serum noch sehr niedrig ist und ausserdem eine mangelnde Reaktionsbereitschaft des Organismus zur Bildung von Antikörpern allgemein besteht. So kommt es sekundär zu den relativ häufigen, oft banalen Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege, die nach RANTZ in der Immunitätslage des jugendlichen Organismus in Form des erhöhten Gehalts an Antistreptolysin - O - Antikörpern zum Ausdruck gebracht wird. Mit zunehmendem Alter kommt es dann zu einer weitgehenden Desensibilisierung des Organismus gegen die Toxine dieser banalen Erkrankungen und somit zu einem Abfallen der Antikörper im Blut.

Ob man tatsächlich in diesem Zusammenhang von einem jeweils dem Alter entsprechenden ASL - O- Normaltiter sprechen kann ist noch sehr

umstritten.

Jedenfalls war auf der Erkenntnis TODD's von der strengen Spezifität des Streptolysin O und dessen Vorkommen im Serum bei Infektionen mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppen A, C und G fußend, endlich die Möglichkeit gegeben, analog der schon seit langer Zeit mit Erfolg angewandten ANTISTAPHYLOLYSIN - und ANTIPNEUMOLYSIN - REAKTION, eine serologische Reaktion zu entwickeln, mit der es möglich ist, neben dem klinischen Bild zu einer exakten Diagnosestellung und Abgrenzung von durch β -hämolytische Streptokokken hervorgerufenen Erkrankungen gegen ähnliche, aber pathogenetisch doch völlig fremde Infektionen zu gelangen.

In Anlehnung an die ursprüngliche Methode von TODD (12) wurde von KALBAK (13) 1942 die heute allgemein in verschiedenen kleinen Abänderungen angewandte serologische ANTISTREPTOLYSIN - REAKTION technisch vervollkommenet und methodisch vereinfacht.

Bei den Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurde die Modifikation von SCHEIFFARTH und LEGLER mit geringfügigen Abänderungen nach Angaben von SCHULTZE (14), SCHWICK und VASTERS aus den BEHRING-WERKEN-MARBURG angewandt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Methodik bei der ANTISTREPTOLYSIN - REAKTION, einer ANTIGEN ANTIKÖRPER - REAKTION, beruht darauf, mit Hilfe eines von den BEHRING-WERKEN MARBURG hergestellten Streptolysin O in Trockenform den quantitativen Gehalt an Antistreptolysin O (=eines die Hämolyse hemmenden, also das Streptolysin O neutralisierenden, Antikörpers) des zu untersuchenden inaktivierten Patientenserums zu bestimmen und durch Vergleichen mit einem mitgelaufenen STANDARD-SERUM von genau festgelegtem ASL-O-Gehalt in Internationalen Antistreptolysin-Einheiten = ASE auszudrücken.

Technik zur Bestimmung des Antistreptolysin O im Serum

nach SCHULTZE, SCHWICK und VASTERS, BEHRING-WERKE MARBURG

(Die arabischen Zahlen zeigen die Reihenfolge der Röhrchen an).

Erforderliche Reagenzien:

1. Puffer - Salzlösung

1,4525 g KH_2PO_4

7,6006 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

4,8000 g NaCl

ad 1000,0000 g Aqua dest.

2. 5 %ige Kaninchenblutkörperchen - Aufschwemmung:

Das frische, sofort nach der Entnahme durch Schütteln defibrinierte Kaninchenblut wird dreimal mit physiol. NaCl-Lösung gewaschen und die Erythrozyten 5 %ig in Puffer-Salzlösung suspendiert. (Es kann auch eine 2 %ige Hammelblutkörperchen-Suspension verwendet werden).

3. Natriumthioglykolat "BEHRING-WERKE":

4. Streptolysin - O - Reagens "BEHRING-WERKE" in Trockenform:

Enthält 200 Einheiten Streptolysin O pro Fläschen.

5. Antistreptolysin - O - Standardserum "BEHRING-WERKE":

Enthält je ccm 10 ASL-O-Einheiten.

6. 0,85 %ige NaCl-Lösung:

I. VORTEST: (Ansätze in ccm)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Red. Streptolys. - Lsg.:	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05	= 2,75
NaCl 0,85%ig:	-	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	= 2,25
Puffer - Salzlösung:	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	= 5,00
Kaninchenblut-Aufschw.:	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	= 2,50

Die Röhrchen werden gut durchgemischt. Die Ablesung der Hämolyse erfolgt nach 45' Aufenthalt im Wasserbad bei 37°C.

II. BESTIMMUNG DES ANTISTREPTOLYSIN - TITERS (Haupttest):

Alle zur Verwendung kommenden Sera werden 30' bei 56°C im Wasserbad inaktiviert und danach mit Puffer - Salzlösung 1 : 50 verdünnt.

Im Haupttest wird die doppelte Streptolysin - Dosis angewendet, die im Vortest nach 45' noch eine komplette Hämolyse ergab.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Serum-Verd. je 0,5 ccm:	1 : 50	100	200	400	800	1600	3200	6400	12800	25600	= 5,0
Puffer-Salzlösung:	-	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	= 4,5
Streptolys. O-Lsg., z. B.:	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	= 2,0
NaCl 0,85%ig, z.B.:	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	= 3,0

Der Zusatz von NaCl 0,85%iger Lösung, sowie der reduzierten Streptolysin-O-Lösung (in ccm!) richtet sich jeweils nach dem Ausfall der Hämolyse im Vortest!

Fand man z.B. im Vortest komplette Hämolyse bei 9, das einen Zusatz von 0,1 ccm red. Streptolysin-Lösung und 0,4 ccm NaCl 0,85%ig enthielt, so ist der Zusatz im gesamten Haupttest die doppelte Menge red. Streptolysin-Lösung mit dem hierfür entsprechenden Zusatz von 0,85%iger NaCl-Lösung, in diesem Falle also 0,2 ccm red.

Streptolysin-Lösung und 0,3 ccm NaCl 0,85%ige Lösung!

Um die Intervalle in der obigen Verdünnungsreihe zu verkleinern, kann man gegebenenfalls eine zweite Reihe, beginnend mit der Ausgangskonzentration 1 : 75 geometrisch weiterverdünnen.

Die Röhrchen werden gut durchgemischt und für 25' in ein Wasserbad von 37°C gestellt.

Kaninchenblutkörperchen-Aufschw.:

0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 0,25 = 2,5

Anschließend gibt man in jedes Röhrchen 0,25 ccm 5%ige Kaninchenblutkörperchen - Aufschwemmung und stellt diese erneut für 45' in ein Wasserbad von 37°C.

Anschließend wird die Hämolyse abgelesen.

STANDARD-SERUM:

Um die Ergebnisse der geprüften Sera in Internationalen Antistreptolysin-Einheiten (ASE) angeben zu können, lässt man ein Standard-Serum von genau festgelegtem ASL-O-Gehalt (10 ASE pro ccm Standard-Serum) mitlaufen und setzt dessen Hämolyse in Beziehung zur Hämolyse der zu prüfenden Patientenseren.

Das Standard-Serum braucht nicht inaktiviert zu werden.

Man benötigt die beiden Ausgangsverdünnungen 1 : 6,25 und 1 : 9,375, die man durch Verdünnen von 0,2 ccm Standard-Serum mit 1,05 ccm Puffer-Salzlösung bzw. 0,2 ccm Standard-Serum mit 1,675 ccm Puffer-Salzlösung erhält.

Nun werden je 0,5 ccm der beiden Ausgangsverdünnungen mit je 0,5 ccm Puffer-Salzlösung über je 5 Röhrchen geometrisch weiterverdünnt und in den folgenden Arbeitsgängen in genau gleicher Weise mit den gleichen Mengen von Reagenzien versorgt wie die Patientenseren.

z. B.:

Reihe I					Reihe II				
<u>Verdünnung 1 : 6,25</u>					<u>Verdünnung 1 : 9,375</u>				
1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Standard-Serum-Verd. je 0,5 ccm:

1 : 6,25 12,5 25,0 50,0 100,0 9,375 18,75 37,5 75,0 150,0

Puffer-Salzlösung:

- 0,5 0,5 0,5 0,5 - 0,5 0,5 0,5 0,5

Die folgenden Arbeitsgänge sind die gleichen wie bei den Patientenseren, auch mit den gleichen Mengen der verschiedenen Reagenzien.

Berechnung des Antistreptolysin-Titers in ASL-Einheiten

Standard-Serum und Patientenserum hemmen infolge ihres Antistreptolysin-O-Gehaltes die Hämolyse jeweils bis zu einem bestimmten Verdünnungswert.

Die Verdünnung des Standard-Serums, bei der die Hämolyse wieder auftritt entspricht immer dem ASL-O-Gehalt von 10 Einheiten pro ccm.

Dieselben ASL-O-Einheiten entsprechen aber auch der gleichzeitigen Hämolyse in der Verdünnungsreihe des Patientenserums, so daß sich der ASL-O-Titer in Internationalen ASL-O-Einheiten allgemein errechnen lässt nach der Formel:

$$\frac{H_P \cdot 10}{H_S} = \text{ASL-O-Einheiten}$$

H_P = komplette Hämolyse bei entsprechender Serumverdünnung des Patientenserums

10 = die Verdünnung des Standard-Serums, bei der die Hämolyse wieder auftritt, entspricht immer dem ASL-O-Gehalt von 10 Einheiten pro ccm. Dieselben ASL-O-Einheiten entsprechen aber auch der gleichzeitigen Hämolyse in der Verdünnungsreihe des Patientenserums.

H_S = komplette Hämolyse bei entsprechender Verdünnung des Standard-Serums.

Beispiel:

Tritt in einem Patientenserum die komplette Hämolyse bei einer Verdünnung von 1 : 200, im Standard-Serum bei einer Verdünnung von 1 : 12,5 ein, so ist der ASL-O-Gehalt des zu untersuchenden Patientenserums:

$$\frac{200 \cdot 10}{12,5} = 160 \text{ ASL-O-Einheiten}$$

Bei den Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit wurde die oben angeführte Methode mit nur geringfügigen Vereinfachungen angewandt. Das Nativblut wurde meist am Tage vor der Auswertung aus der Armvene (ca. 5 ccm) entnommen, für 12 Stunden in den Kühlschrank gestellt, das Serum abgegossen und zentrifugiert, um eventuelle Verunreinigungen durch noch vorhandene Blutkörperchen auszuschließen.

In Fällen, wo das Serum am folgenden Tag noch nicht ausgewertet werden konnte, wurde es nach 12 Stunden abgegossen, abzentrifugiert und konnte nun über einige Tage im Kühlschrank ohne spätere Beeinträchtigung der Ergebnisse aufbewahrt werden. Das Serum wurde dann im Wasserbad von 56 °C 30' lang inaktiviert und vor der weiteren Verwendung

bis auf Zimmertemperatur abgekühlt.

Als Indikator für den Grad der Hämolyse wurde ausschließlich eine 2 %ige Hammelblutkörperchen-Suspension verwendet. Neben den bereits oben erwähnten Reagenzien wurden das von den BEHRING-WERKEN MARBURG hergestellte Streptolysin O in Trockenform mit dem mitgelieferten Natriumthioglykolat, sowie das STANDARD-ANTISTREPTOLYSIN-HUMAN-SERUM BEHRING-WERKE angewandt.

Nach mehrmaligen Versuchen mit verschiedenen Reagenzglasgrößen wurde mit Zentrifugier-Röhrchen eine optimale Durchmischung der Ansätze erreicht.

Um eine möglichst genaue Ablesung der Hämolysegrade zu ermöglichen, wurde anfangs mit den Serum-Verdünnungsreihen 1 : 50 und 1 : 75 gearbeitet, später wurde, um Zeit und Material zu sparen, da die Reaktion in der Klinik routinemäßig zur Anwendung kommen soll, nur noch mit der Verdünnung 1 : 50 gearbeitet.

Eine Untersuchung der Methode nach technischen Vereinfachungen verlief im Großen und Ganzen negativ, da weitere Vereinfachungen bei der bereits unter diesen Gesichtspunkten aufgebauten Reaktion nur auf Kosten der Genauigkeit gehen würden.

Eine Änderung wurde lediglich in der Reihenfolge der Arbeitsgänge vorgenommen.

Um in Hinsicht auf die Wirtschaftlichkeit mit den geringsten Mengen auszukommen, ist es besonders beim Einarbeiten vorteilhaft, sich die benötigten Mengen vorher zu errechnen.

Der Vortest konnte um 5 Röhrchen verkürzt werden, da es sich im Verlauf der vielen Untersuchungen zeigte, daß die Hämolyse im Vortest regelmäßig in den Röhrchen 8 oder 9 eintrat.

Der dementsprechend abgewandelte Vortest lautet also:

Puffer-Salzlösung:	¹ 0,5	² 0,5	³ 0,5	⁴ 0,5	⁵ 0,5	= 2,50
NaCl 0,85 %ige Lsg.:	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	= 1,75
Red. Streptolys. Lsg.:	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	= 0,75
2 %ige HBK - Aufschw.:	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	= 1,25

In mehreren Versuchen wurde das Verhalten einer 5 %igen Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmung und einer 2 %igen Hammelblutkörper-

chen-Aufschwemmung unter gleichen Bedingungen auf ihre Hämolysefähigkeit untersucht.

Dabei ergab sich ausnahmslos, daß die Hammelblutkörperchen-Suspension der hämolysierenden Wirkung des Streptolysins weniger Resistenz entgegenbringt als die Kaninchen-Erythrozyten; d.h. auf die Antistreptolysin-Reaktion übertragen:

Unter gleichen Bedingungen tritt im Vortest komplette Hämolyse ein z.B:

bei 2%iger HBK-Aufschwemmung:

bis einschließlich Röhrchen 4 = 0,10 ccm red. Streptolysin-Lösung.

bei 5 %iger KBK-Aufschwemmung:

bis einschließlich Röhrchen 3 = 0,15 ccm red. Streptolysin-Lösung.

Daraus geht eindeutig hervor, daß bei Verwendung einer 5 %igen Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmung im Haupttest zwar weniger 0,85%ige NaCl-Lösung, aber doch wesentlich mehr der teuren red. Streptolysin-Lösung benötigt wird, was sich bei der Untersuchung mehrerer Seren doch erheblich bemerkbar macht.

Im Endeffekt sind jedoch die Ergebnisse im Haupttest in beiden Fällen gleich.

Es wären deshalb aus wirtschaftlichen Gründen die Hammel-Erythrozyten den Kaninchen-Erythrozyten vorzuziehen.

Fehlerquellen bei der ASR

Nach KALBAK wird die Fehlerbreite der ASR mit $\pm 20\%$ angegeben.

Als oberstes Gesetz gilt bei dieser sehr empfindlichen Reaktion die absolute Sauberkeit überhaupt, insbesondere Sauberkeit aller zur Verwendung kommenden Glaswaren, wie Zentrifugier-Röhrchen, Pipetten etc. . . Sterilisierung ist nicht erforderlich.

Um eine stets gleichbleibende Konzentration der zum Teil selbst zusammengestellten Lösung zu gewährleisten, müssen jene wiederholt gut aufgeschüttelt werden (besonders die Erythrozyten-Suspension!). Ferner ist auf genauestes Pipettieren der zur Verwendung kommenden kleinen und kleinsten Lösungsmengen mit 1 ccm- oder 2 ccm-Pipetten zu achten. Besonders in den Serum-Verdünnungsreihen und bei der reduzierten Streptolysin-Lösung machen sich bereits geringfügige Fehler stark bemerkbar. Deshalb sind immer wieder Selbstkontrollen zu empfeh-

len. Seren, die hämolytisch geworden sind (unsachgemäße, zu schnelle Entnahme, Abzentrifugieren bei zu hohen Touren, Schütteln, zu langes Stehen etc.) sind von der Verarbeitung auszuschließen. Das Serum muß frei von Blutkörperchen sein!

Nicht zuletzt muß die in jedem Fall subjektive Beurteilung des Grades der Hämolyse mit als eine der größten, unvermeidlichen Fehlerquellen berücksichtigt werden.

Als eine komplette Hämolyse wird in dieser Arbeit der Zustand bezeichnet, bei dem der Inhalt der Röhrchen lackfarben erscheint und der eventuell noch vorhandene, sedimentierte Bodensatz nicht mehr rot (=sedimentierte, noch nicht hämolysierte Erythrozyten), sondern höchstens grau-weiß (=Erythrozytenstroma ohne Hämoglobin) sein darf.

Das Hauptaugenmerk ist jedoch in jedem Fall auf die lackfarbene Beschaffenheit des Inhalts der Röhrchen zu richten.

Störende Substanzen bei der ASR

Nach KALBAK resultieren unspezifisch hohe ASL-Titer bisweilen aus bakteriell verunreinigten Seren; es soll sich dabei um einen enzymatischen Effekt mit Veränderung der Serumeiweißkörper handeln. Wenn das Serum nicht sofort verwendet werden kann ist es zu empfehlen, dieses in den Kühlschrank zu geben.

Unter störenden Substanzen versteht man im Serum vorhandene Stoffe, die einen, der strengen Spezifität der ASR entsprechenden, exakten, diagnostisch auswertbaren Antistreptolysin-Titer unspezifisch, d.h. nicht verwertbar werden lassen.

Solche störenden Stoffe sind in erster Linie therapeutisch verabfolgte Medikamente, wie zum Beispiel Antibiotika, die durch Hemmung bzw. frühzeitige Vernichtung des ursächlichen Bakterienwachstums sekundär auch eine entsprechende Bildung des Antistreptolysins hemmen oder aber erst gar nicht in Gang kommen lassen.

In der Literatur wird außerdem wiederholt auf die hemmende Wirkung von ACTH, CORTISON und dessen Derivaten, sowie einiger Narcotica, Hypnotica und Sedativa, auf die Antistreptolysin-Bildung hingewiesen. Unter den Autoren finden sich jedoch noch viele Stimmen, die diese Erscheinungen als fragwürdig hinstellen.

Auch im Verlauf bestimmter Erkrankungen auftretende pathologische Stoffwechselveränderungen bringen nicht selten unspezifische ASL-Ti-

ter mit sich; so wird durch eine Erhöhung des CHOLESTERIN-Spiegels im Blut bei arteriosklerotischen Erkrankungen die ASL-Bildung wesentlich gebremst (auch dies ist noch sehr umstritten). Eine besonders auffällige, auch selbst gemachte Erfahrung ist die Tatsache einer sehr ausgeprägten, wohl als unspezifisch zu bewertenden ASL-Titererhöhung bei Lebererkrankungen. Wie allgemein angenommen wird, ist dies wohl dem Umstand zuzuschreiben, daß bei Leberschädigungen der Eiweißstoffwechsel im gesamten Organismus und damit auch die als Träger des ASL-O angesehenen γ -Globuline geschädigt sind, wodurch es in Folge eines mangelnden Abbaus der Antikörper allgemein zu einer kumulativen Wirkung kommt.

Eine gleichfalls unspezifisch zu wertende ASL-Titer-Erhöhung erhält man durch eine unspezifische Reizkörpertherapie, wie diese gerade bei der Polyarthritis rheumatica oft in Form der PYRIFER-Kuren angewandt wird.

Es ist also unbedingt erforderlich, bei der Bewertung des ASL-Titers die vorausgegangene medikamentöse Therapie, die Serumeiweiß-Fraktion unter besonderer Berücksichtigung der β -Globuline, Serumcholesterin u. a. zu kontrollieren, um eine ungerechtfertigte Skepsis der Reaktion gegenüber entkräften zu können.

Zuletzt sei in diesem Zusammenhang noch darauf hingewiesen, daß in vielen Fällen, wo die Ätiologie einer Erkrankung als durch β -hämolytische Streptokokken hervorgerufen gesichert werden konnte, der ASL-Titer niedrig, im Bereich der Norm, oder aber auch unglaublich hoch ausfiel.

Diese Erfahrungstatsache hat man so zu erklären versucht, als man annimmt, daß zur Zeit der ASL-Titer-Bestimmung die Antikörperbildung entweder noch nicht voll im Gange oder bereits wieder eingestellt war; oder aber der Organismus reagierte auf Grund einer hyp- bzw. hyperergischen Reaktionslage auf den Streptokokkeninfekt mit einer geringfügigen bzw. massiven Antistreptolysin-Bildung und -Ausschwemmung in die Blutbahn.

So ist auch die Forderung zu verstehen, den ASL-Titer während des Ablaufs einer Erkrankung wiederholt zu kontrollieren, denn nur dann ist er diagnostisch und therapeutisch von Bedeutung.

Vor dem Übergang zum klinischen Teil der Arbeit sei noch kurz der Begriff "ASL-NORMALTITER" geklärt:

Unter dem ASL-Normaltiter versteht man allgemein den in der ASR bei Untersuchung des Serums eines Gesunden gefundenen Gehalt an ASL-O, ausgedrückt in Internationalen Antistreptolysin-Einheiten = ASE pro ccm Serum.

Der so gefundene Wert ist jedoch nicht als eine Konstante aufzufassen, da es an Hand vieler Untersuchungen als erwiesen gilt, daß dieser Normalwert jeweils von der geographischen Breite abhängig ist.

Aus der umfassenden Arbeit von WINBLAD geht hervor, daß gesunde Personen zu 80 % einen ASL-Wert von 100 ASE bzw. unter 100 ASE pro ccm Serum aufweisen.

Für die nordischen Länder werden allgemein 200 ASE als obere Grenze für den Normaltiter angegeben, während in unseren Breiten bereits ein Titer über 100 ASE als pathologisch angesehen werden kann. Dies bestätigten im allgemeinen auch die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit, wenn auch mit einigen Abweichungen. Der ASL-Titer steigt mit zunehmender geographischer Breite und umgekehrt fällt er ab. Abschließend sei noch erwähnt, daß nach KALBAK auch bei gesunden Personen der ASL-Titer Schwankungen unterworfen ist.

KLINISCHER TEIL

Statistik über die klinischen Untersuchungsergebnisse mit der Antistreptolysin-Reaktion

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 97 Patienten der I. und II. Medizinischen Klinik der Universität München in insgesamt 136 Einzeluntersuchungen der Antistreptolysin-Titer im Blut nach der bereits oben erwähnten Methode bestimmt.

Nach den Erfahrungen im Verlauf der Untersuchungen darf ein ASL-Titer von 100 ASE an aufwärts als sicher pathologisch betrachtet werden. In der folgenden Tabelle I sind jeweils nur die im Verlauf der Erkrankung gefundenen Höchst-Werte wiedergegeben.

Statistische Zusammenstellung der Ergebnisse von
136 Einzeluntersuchungen auf den ASL-Gehalt
im Blut von 97 Patienten

Tabelle I

Diagnose:	Antistreptolysin-Titer in Internationalen Einheiten = ASE							Fälle	EU
	50	50-100	100-150	150-200	200-300	300-400	400-800		
Angina	6	10	1	1			1	19	27
Scharlach	1	1						2	3
akute Polyarthrit.				1	1	1	1	4	4
prim.chron.=Poly- arthrit. rheum.	3	3						6	7
sekund.=chron.Poly- arthrit. rheum.		2	1	1	2	1		7	10
Endocarditis rheum.acuta		1			2	1	2	6	13
Erkrankungen des Herzmuskel- und Klappen=Apparats	5	4	3	3	2		2	19	26
Nephritiden	1	4				1	3	9	13
Nephrosen	3							3	5
akute Endocarditis lenta	1							1	1
Leber-Erkrankungen		2	2				1	5	10
sonst. Gelenkerkr. Osteomyelitis, Tbc	2	1						3	3
sonst. Erkrankungen	7	5			1			13	14
	29	33	7	6	8	4	10	97	136

Bei Auswertung der Tabelle I erhält man folgende, für die Statistik zum Vergleich mit den Werten anderer Autoren, wichtige Ergebnisse:

Bei 97 untersuchten Patienten liegt der ASL-Gehalt im Blut

von 30 Patienten: unter	50 ASE	=	30,92 %
" 32 " : über	50 ASE	=	32,99 %
" 7 " : "	100 ASE	=	7,21 %
" 6 " : "	150 ASE	=	6,10 %
" 8 " : "	200 ASE	=	8,23 %
" 4 " : "	300 ASE	=	4,12 %
" 10 " : "	400 ASE	=	10,31 %
97		=	100 %

Betrachtet man die Werte über 100 ASE als pathologisch, so sind dies 35,97 % der untersuchten Fälle.

Betrachtet man alle Werte über 200 ASE als pathologisch, so sind dies 22,66 % der untersuchten Fälle.

In einer Veröffentlichung von SCHULTZE (14), SCHWICK und VASTERS wurden, bei Bewertung eines ASL-Titers über 200 ASE als pathologisch, in Untersuchungen an gesunden Personen (165 Fälle) in 33 Fällen Titer über 200 ASE festgestellt = 22,42 %.

Die Festlegung der oberen Grenze des ASL-Titers bei "Gesunden" in dieser Arbeit auf 100 ASE scheint somit auch in dieser Hinsicht gerechtfertigt zu sein.

Bei einer Analysierung der einzelnen Erkrankungen in Tabelle I kommt man zu folgenden Prozent-Werten:

Anzahl der Fälle mit über 100 ASE pro ccm Serum

<u>Angina:</u>	3	von 19	untersuchten Fällen	=	15,78 %
<u>Scharlach:</u>	0	" 2	" "	=	0,00 %
<u>akute Polyarthritis rheum.:</u>	4	" 4	" "	=	100,00 %
<u>prim. chron. Polyarthr. rheum.:</u>	0	" 6	" "	=	0,00 %
<u>sekund. chron. Polyarthr. rheum.:</u>	6	" 7	" "	=	85,80 %
<u>akute Endocarditis rheum.:</u>	5	" 6	" "	=	83,00 %
<u>Erkrankungen des Herzens:</u>	10	" 19	" "	=	52,60 %
<u>Nephritiden:</u>	4	" 9	" "	=	44,44 %
<u>Nephrosen:</u>	0	" 3	" "	=	0,00 %
<u>akute Endocarditis lenta:</u>	0	" 1	" "	=	0,00 %
<u>Erkrankungen der Leber:</u>	3	" 5	" "	=	60,00 %
<u>sonst. Gelenkerkrankungen:</u>	0	" 3	" "	=	0,00 %
<u>sonst. Erkrankungen:</u>	1	" 13	" "	=	7,70 %

Wenn diese kurze tabellarische Übersicht mit ihren extremen Werten sehr unglaublich erscheinen mag, so liegt dies daran, daß die Anzahl der Fälle für eine statistische Auswertung zu gering ist.

Dennoch kann man absolut erkennen, daß für die einzelnen, spezifischen Erkrankungen im Sinne der ASR die entsprechenden Titer-Erhörungen zutreffen, wie diese auch wiederholt in der Literatur bestätigt wurden.

Vergleichsweise seien hierzu einige Werte bekannter Autoren wiedergeben:

(Es wurden nur Titer über 200 ASE verwendet!)

Primär chronische Polyarthritis rheumatica:

ASL-Titer über 200 ASE pro ccm Serum:

<u>SEIFERT (15)/TICH:</u>					0 %
<u>SCHEIFFARTH/LEGLER:</u>	3	von 20	untersuchten Patienten	=	15 %
<u>W. KÖHLER:</u>	7	" 47	" "	=	15 %
<u>OKER-BLOM:</u>				=	31 %
<u>WINBLAD:</u>	55	" 178	" "	=	31 %

Sekundär chronische Polyarthrititis rheumatica:

ASL-Titer über 200 ASE pro ccm Serum:

<u>SCHEIFFARTH/LEGLER:</u>	61,90 %
<u>SEIFERT/TICHY:</u>	86,41 %
<u>W. KÖHLER:</u>	26,66 %

Die angeführten Werte (Vergleichswerte) wurden einer Veröffentlichung von W. KÖHLER (16) entnommen, der damit zeigen wollte, daß auf Grund der doch sehr verschiedenen Werte bei den einzelnen Autoren eine absolut sichere Trennung der primär chronischen- von der sekundär chronischen Polyarthrititis rheumatica allein mit der ASL-Reaktion nicht möglich ist.

Da, wie bereits erwähnt, das Antistreptolysin O als Antikörper streng an die γ -Globulin-Fraktion des Serums gebunden ist und sehr oft bei parallel zur ASR mit durchgeführten Elektrophoresen des Serums bei hohem ASL-Titer auch eine bisweilen mäßige bis starke Vermehrung der spezifischen γ -Globuline im Serum festgestellt werden konnte, lag es nahe, eine möglicherweise gesetzmäßig wiederkehrende, mit auswertbare Komponente in der γ -Globulin-Fraktion zu finden. Ebenso wurde unter diesem Gesichtspunkt die BKS mit untersucht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Tabelle II wiedergegeben.

Das Serum stammte für die ASR, Elektrophorese und BKS jeweils von der gleichen Blutentnahme.

Vergleich des ASL-Titers mit der BKS und Elektrophorese bei 56 Patienten

Tabelle II

	Fall	ASE	BKS	Elektrophorese-Werte				
				% Albumin	% α_1	Globuline %		
						α_2	β	γ
<u>Angina</u>	29	53	12/24	53,0	5,6	11,5	14,0	15,0
	33	78	11/28	49,0	5,6	7,7	11,4	23,3
	34	53	4/13	57,4	6,1	11,7	10,1	14,7
	85	50	38/80	47,0	5,4	8,6	11,7	22,3
<u>akute Polyarthrit. rheumatica</u>	77	105	28/52	48,6	6,5	10,7	12,3	21,9
	† 81	640	12/29	49,0	5,8	9,0	12,8	23,4
	91	310	50/73	43,1	9,5	16,5	10,5	20,4
<u>primär chron. Polyarthr. rheum.</u>	20	54	20/57	56,0	3,8	10,6	10,6	19,0
	35	78	7/15	55,0	4,4	10,0	13,2	17,3
	46	15	15/36	52,8	4,6	10,0	13,6	19,0
	99	26	35/51	46,1	6,8	11,6	10,8	24,7
<u>sekundär. chron. Polyarthr. rheum.</u>	9	50	56/95	41,3	9,9	16,3	12,2	19,9
	71	80	75/104	45,2	7,0	12,7	14,0	21,1
	72	215	62/81	49,2	5,3	14,4	12,9	18,2
	74	105	22/34	48,6	6,5	10,7	12,3	21,9
	95	160	60/86	48,8	6,1	10,9	14,0	20,2
<u>akute Endocardi- tis rheumatica</u>	† 19	420	40/78	46,0	5,0	10,0	14,0	25,0
	† 31	320	30/60	45,4	6,6	12,0	13,0	23,0
	50	54	60/93	42,0	4,9	10,7	14,6	28,4
	73	215	5/14	61,5	6,6	10,2	10,0	11,0
	† 98	426	120/140	23,1	6,5	6,3	13,1	51,0
<u>Erkrankungen des Herzmuskels und der Herzklappen</u>	15	120	4/12	49,2	5,2	9,2	12,8	23,6
	16	40	49/83	42,7	6,7	10,9	14,7	25,0
	26	80	9/18	53,7	5,4	7,3	11,3	22,3
	27	80	5/15	54,0	3,7	6,9	11,8	23,6
	32	39	3/8	57,0	5,1	11,0	9,7	17,2
	61	13	2/5	56,0	3,8	8,5	12,5	19,2
	64	240	19/41	49,9	5,7	11,0	16,6	16,8
	65	160	3/5	52,2	5,3	9,8	12,5	20,2
	66	640	3/8	57,0	4,8	9,3	12,3	16,6
	67	80	5/9	56,8	9,0	8,2	11,8	15,0
	80	40	18/29	57,6	4,1	8,6	11,3	18,4
	82	105	16/31	48,7	8,0	10,3	10,5	22,5
	86	215	3/7	56,0	5,4	10,3	12,6	16,0
<u>Nephritiden</u>	28	40	87/115	37,4	8,5	16,3	16,4	21,4
	43	80	15/31	58,6	3,5	8,8	15,4	13,7
	49	424	10/23	50,0	4,9	11,0	13,3	20,8
	† 84	420	75/111	41,3	6,9	12,1	14,7	25,0
	87	420	2/5	62,2	5,1	7,6	8,0	17,1
<u>Nephrosen</u>	7	40	68/93	48,6	6,8	19,0	14,0	11,6
	8	27	75/108	31,0	6,2	32,5	15,7	14,6
	96	10	120/144	41,4	5,3	5,8	42,6	4,9
<u>Endocard. lenta ac.</u>	38	40	15/30	47,0	5,9	12,8	14,5	19,8
<u>Leber-Erkrank.</u>	† 37	850	39/65	36,9	4,2	5,4	88,3	45,2
	47	78	4/12	59,0	7,3	9,2	14,8	9,7
	48	107	7/22	49,8	6,2	7,6	13,7	22,7
	55	54	39/66	48,8	4,7	7,2	12,2	27,1
<u>sonst. Gelenkerkr.</u>	60	80	83/110	45,0	7,0	14,5	15,8	17,7
<u>sonst. Erkrankung</u>	23	80	21/45	58,6	8,7	8,4	10,3	14,0
	30	13	12/35	58,6	3,5	10,0	12,5	16,0
	41	40	28/55	55,0	5,0	7,3	13,0	19,2
	† 78	240	-----	36,7	8,3	9,8	14,5	30,7
	90	40	5/12	58,9	4,1	9,3	9,6	18,1
	92	80	23/53	41,6	7,7	11,9	14,5	24,3
	94	55	4/11	52,9	7,3	11,9	12,9	15,0
	97	80	19/32	56,8	4,7	6,9	10,8	21,8

Wie aus Tabelle II zu ersehen ist, lassen sich mit Ausnahme von 7 Fällen (siehe ! in Tabelle II) keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen ASR-Titer, BKS und Elektrophorese-Befunden ermitteln.

Die Werte der BKS sind von so vielen anderen Einflüssen abhängig, daß man sie keineswegs als Spezifikum mit der ASR in ursächlichen Zusammenhang bringen darf.

Was die γ -Globuline anbelangt, so besteht bei zwar hoch liegenden ASL-Titern doch eine zu große Differenz, sodaß man diese Elektrophorese-Befunde bei der ASR nicht als zusätzliches Hilfsmittel für eine Festigung der Diagnose verwenden kann.

Ähnliche Untersuchungen von FRANK (17) und SCHIMANSKY zeigten etwa die gleichen Ergebnisse.

Daß sich bei den meisten Erkrankungen die Globulin-Fraktion auf Kosten der Albumine vermehrt, ist eine bekannte Tatsache und kann keineswegs als Spezifikum für einen streng begrenzten Krankheitskomplex gewertet werden, wenngleich eine gewisse Differenzierungsmöglichkeit an Hand der Verschiebung der einzelnen Komponenten innerhalb der Serum-Globulin-Fraktion möglich ist.

Hervorzuheben ist noch die bei allen rheumatischen Affektionen stets relativ hohe BKS, gerade auch bei den chronischen Formen, die als Ausdruck der Verschiebung des Gleichgewichts innerhalb des Serum-Albumin- und -Globulin - Stoffwechsels in Erscheinung tritt (Dysproteinämie).

Die ASL-Reaktion ist jedenfalls die bedeutendste und exakteste Methode, mit der man - eine gewisse Erfahrung vorausgesetzt - zusammen mit den klinischen Befunden eine präzise Diagnosestellung und entsprechende Kausaltherapie im rheumatischen Krankheitsgeschehen erreichen kann.

Kasuistik zu den in Tabelle I angegebenen Krankheits-
gruppen unter besonderer Berücksichtigung der ASL-Titer

Anginen:

Es sei vorweg genommen, daß alle 19 untersuchten Fälle während ihres im Durchschnitt 14 tägigen Klinikaufenthalts unter täglich bis zu 1 Mill. E. Supracillin oder Aquacillin standen.

Von den 16 Fällen unter 100 ASE konnten bei 22 Einzeluntersuchungen nur in 7 Fällen im wiederholten Rachenabstrich kulturell hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden. Die restlichen 9 Fälle wiesen kulturell eine Mischflora von Streptococcus viridans, -anhämolyticus, Staphylococcus aureus u. a. auf.

Ein Diphtheriebazillen-Träger (60/26 ASE) und ein Fall von bakteriologisch gesicherter Angina PLAUT-VINCENTI (40 ASE) befand sich mit in dieser Gruppe.

Ein Fall von lokalisierter Tonsillardiphtherie mit toxischer Myocardschädigung wies im wiederholten Rachenabstrich Diphtherie-Stäbchen, Viridans-Streptokokken und Staphylococcus aureus hämolyticus, aber nie hämolytische Streptokokken auf, obwohl der ASL-Titer mit 60 bzw. 132 ASE über der Norm lag. Eine akute, hochfieberhafte Angina lacunaris mit auskultatorisch festgestelltem, beginnendem leichten Mitralvitium zeigte bei Nachweis von zahlreichen hämolytischen Streptokokken im Rachenabstrich einen Titer von 78/160 ASE.

Der höchste Titer mit 424 ASE wurde bei einer Patientin mit der auf einer chronischen Tonsillitis basierenden, hochfieberhaften recurrierenden Angina lacunaris mit akuter Lymphadenitis festgestellt. Der Tonsillarabstrich zeigte kulturell fast ausschließlich hämolytische Streptokokken.

Scharlach:

Bei den beiden klinisch manifestierten Scharlach-Erkrankungen wurden die Titerbestimmungen jeweils 4 Wochen nach Auftreten des Exanthems vorgenommen.

Im ersten Fall konnten zu Beginn der Erkrankung wiederholt hämolytische Streptokokken kulturell nachgewiesen werden, zum Zeitpunkt der ASL-Titerbestimmung (40/26 ASE) war die Kultur jedoch bereits negativ.

Bei der zweiten Patientin konnten zu Beginn der Erkrankung wiederholt hämolytische Streptokokken nachgewiesen werden, wenn auch nur vereinzelt; es überwiegte hier *Staphylococcus aureus* hämolyticus. Der Titer betrug 54 ASE.

Beide Patienten standen unter hohen Dosen von Aquacillin.

Akute Polyarthrititis rheumatica:

Die vier klassischen Fälle einer, wenn auch nicht allzu schweren, akuten Polyarthrititis rheumatica sollen in ihrem Verlauf kurz geschildert werden.

Fall 1:

Der 26 jährige Karl-Heinz P. erkrankte am 2.2.1956 an einer schweren Angina, die jedoch nicht ernst genommen wurde. Am 20.2.1956 schwellte plötzlich das rechte Handgelenk stark an, wurde blau und kalt. Wegen Sepsis-Verdachts wurde in der chirurgischen Universitätsklinik lediglich ein Verband mit Alkohol und Hg-Salbe gemacht und am folgenden Tag ohne Erfolg wiederholt.

Am 22.2.1956 plötzlich starkes, druck- und bewegungsschmerzhaftes Anschwellen des rechten Arms, des linken Schultergelenks, beider Hüftgelenke und des rechten Kniegelenks. Die befallenen Gelenke waren heiß, stark gerötet und es bestand Temperatur von 39,8⁰ C. Bewegung an den befallenen Gelenken aktiv und passiv unmöglich.

Der Rachenring war stark gerötet, die Tonsillen waren stark hypertrophisch und boten das Bild einer chronischen Tonsillitis. Der wiederholt durchgeführte Rachenabstrich zeigte kulturell *Staphylococcus aureus* hämolyticus, *Streptococcus viridans* und *Bact. pyoceaneum*, aber keine hämolytischen Streptokokken (!). Die BKS betrug bei der Einweisung in die Klinik 7/14, erhöhte sich innerhalb von 3 Tagen auf 45/77, fiel jedoch im Verlauf der nächsten 6 Wochen unter den hohen Dosen von Aquacillin und Achromycin zur Norm ab, ebenso die Temperatur. Die akuten rheumatischen Entzündungserscheinungen an den Gelenken besserten sich unter der gezielten Therapie mit Rheumasan (täglich 5 ccm i.v.), Fango-Packungen und der klassischen Natrium-Salicyl-Behandlung in subjektiver und objektiver Hinsicht zusehens, sodaß der Patient nach durchgeführter Tonsillektomie (16.4.1956) entlassen werden konnte.

Der am 7.3.56 durchgeführte ASL-Titer hatte einen Wert von 160 ASE.

Interessant ist vielleicht noch der Elektrophorese-Befund, der in der γ -Globulin-Fraktion des Serums am 27.2., 29.2. und 7.3.56 Werte von 13,5 %, 20,3 % und 18,5 % aufwies.

Fall 2:

Der 21 jährige Patient Rudolf L. hatte seit dem 14. Lebensjahr häufig schwere Anginen.

Am 12.11.1955 plötzlich Schmerzen in der Harnröhre beim Wasserlassen, am 20.11. eitrige Conjunctivitis, am 23.11. plötzlich akute Gelenkschmerzen mit starker Rötung und Schwellung des rechten Ellbogen-, Schulter-, Hand-, Knie- und Kiefer-Gelenks bei gleichzeitiger Temperatur von 38,5 °C.

Am 27.11. erfolgte die Einweisung in die Klinik, wo neben einer chronischen Tonsillitis eine leichte rechtsseitige Nephritis festgestellt wurde.

Die BKS betrug am:

27.11	7.12	19.12	28.12	7.1	25.1.	7.2	17.2	26.3.
29/58	52/94	76/116	62/95	59/102	50/71	48/78	28/56	5/10

Ein wegen Verdachts auf Go am 16.12.55 aus dem rechten Knie-Gelenk entnommenes Punktat war steril (!). Ein am gleichen Tag entnommener Racheabstrich erbrachte kulturell Viridans - und 'anhämolytische Streptokokken, Influenza-Bakterien und Micrococcus catarrhalis, aber keine hämolytischen Streptokokken. Die angewandte Therapie mit Fango-Packungen, Irgapyrin, ACTH, Decortin und Novalgin brachte zunächst nur geringen Erfolg; nach der am 3.1.56 durchgeführten Tonsillektomie konnte mit der bereits erwähnten Therapie weitgehende Besserung, aber keine Heilung erreicht werden. Die recidivierenden rheumatischen Attacken kehrten in kurzen Zeitabständen immer wieder. Am 24.4.56 traten plötzlich akute Schmerzen im rechten Oberbauch auf; auch die Gelenkschmerzen nahmen schlagartig wieder zu. Die sofort durchgeführte Appendektomie zeigte einen chronisch entzündeten Appendix. Nach der Operation schlagartiges Verschwinden der rheumatischen Beschwerden; keine Rezidive mehr - auch nicht nach Absetzen der nun sehr gut angehenden, bereits oben erwähnten Therapie - sodaß der Patient am 8.5.56 völlig beschwerdefrei entlassen werden konnte. Der ASL-Titer am 17.2.56 betrug 240 ASE.

Fall 3:

Bei der 22 jährigen Adele P. handelt es sich um einen hochfieberhaften Infekt der oberen Luftwege mit Auftreten von einer akuten Polyarthrit^{is} rheumatica leichten Grades in beiden Kniegelenken.

Der anfangs gehegte Typhus-Verdacht konnte durch die vorgenommene bakteriologische Untersuchung von Blut, Harn und Stuhl, sowie durch den negativ ausgefallenen Gruber-Widal fallen gelassen werden.

Die BKS war mehrmals mit Werten von 137/135 bzw. 115/135 sehr hoch und charakteristisch, ebenso die Temperaturen. Die Erkrankung sprach auf die vorgenommene Rheuma-Therapie in Kombination mit Antibiotica sehr gut an, sodaß die Patientin bereits 3 Wochen nach ihrer Einlieferung völlig beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Der am Einlieferungstag vorgenommene ASL-Test ergab 310 ASE.

Fall 4:

Die 14 jährige Sigrun Z. erkrankte vom 4.1.-6.1. 1956 an einer schweren eitrigen Angina, die vom Hausarzt mit Prontosil behandelt wurde.

3 Tage später plötzliches Auftreten von starker Rötung und Schwellung mit heftigen Schmerzen bei der Bewegung in den Fingergelenken beider Hände, später auch in den Hand- und Schulter-Gelenken. Temperatur war mit 36,8°C normal.

Da die Beschwerden keine Anzeichen einer Besserung machten, wurde die Patientin in die Klinik überwiesen, wo neben den bereits genannten Symptomen eine chronische Tonsillitis bei persistierender Adenoide festgestellt werden konnte.

Die BKS zeigte wiederholt Werte über 80, wenn auch im Verlauf der Behandlung mit Pyramidon und Salicyl-Natrium mit fallender Tendenz.

Am 27.2. wurde die Tonsill- und Adenektomie durchgeführt und mit einer anschließenden Hydrocortison-Kur von insges. 500 mg (2.3. - 9.3.1956) die subjektiven und objektiven rheumatischen Erscheinungen restlos zum Verschwinden gebracht, sodaß die Patientin am 19.3.56 entlassen werden konnte.

Der vorgenommene ASL-Test ergab am 13.3. post Tonsillektomie (!) 640 ASE.

Der Elektrophorese-Befund der γ -Globulin-Fraktion war am 14.2. 30,0% am 13.3. 23,4 %.

Die Temperatur war während des ganzen Klinikaufenthalts normal.

Primär chronische Polyarthrits rheumatica:

Bei den sechs untersuchten Patienten handelt es sich mit einer Ausnahme um Kranke im Alter zwischen 40 und 50 Jahren. Anamnestisch konnten in allen Fällen häufig auftretende Anginen *leichteren* Grades festgehalten werden.

Bei vier Patienten waren die Beschwerden jeweils auf einige der großen Gelenke beschränkt und traten meist bei Witterungsumschlägen oder leichten Erkältungen in Form von Anschwellen der Gelenke mit zum Teil auch starken Schmerzen bei Bewegung zu Tage. Rötung und Temperaturen wurden nicht bemerkt.

Röntgenologisch konnten in den genannten Fällen an den betroffenen Gelenken geringe arthrotische Veränderungen im Sinne einer Verschmälerung des Gelenkspalts festgestellt werden. Die BKS zeigte nur eine unbedeutende, aber konstant gleichbleibende Beschleunigung.

Therapeutisch konnte man in allen Fällen durch eine Dauermedikation von täglich 15 mg Decortin gute Erfolge erzielen und die Patienten entlassen.

Bei der 18 jährigen Elfriede W. handelte es sich um eine bakterielle subchronische Cholecystitis, die als Fokus für die rheumatischen Erscheinungen angesehen wurde; die Attacken konnten jeweils gut mit Butazolidin beherrscht werden.

Bei einer weiteren Patientin handelte es sich um eine leichte Polyneuritis mit besonderer Beteiligung der beiden Nn. ischiadici bei gleichzeitig bestehender chronischer Tonsillitis, leichten Gelenksbeschwerden rheumatischer Genese, sowie spondylotischen Veränderungen an der LWS und geringgradiger Arthrosis deformans der Intervertebral-Gelenke der HWS.

In allen sechs Fällen lagen die vorgenommenen ASL-Titer-Bestimmungen zwischen 30 und 80 ASE.

Sekundär chronische Polyarthritis rheumatica:

Von den 7 untersuchten Fällen wurden folgende ASL-Titer erhalten:

Titer unter 100 ASE:

Beide Patienten waren über 60 Jahre alt und gaben in der Anamnese einen mehrere Jahrzehnte zurückliegenden Rheumatismus an.

Die derzeitigen Beschwerden sind in den vergangenen Jahren wiederholt in Abständen mit wechselnder Intensität schubweise aufgetreten in der Form, daß plötzlich besonders die großen Gelenke mit Schwellung, Rötung und Erhitzung bei Bewegungs- und Druckschmerzhaftigkeit erkrankten. Temperaturen waren ebenfalls bemerkt worden. Die BKS lag bei beiden Patienten sehr hoch. Röntgenologisch konnte besonders in einem Fall eine universelle Osteoporose des Skelettsystems, eine Osteochondrose und Spondylosis deformans der gesamten WS, eine fortschreitende Arthrosis deformans der Schultergelenke, eine destruierende Arthropathie beider Ellbogen-, Knie- und Sprung-Gelenke, sowie eine ungewöhnlich schwere Destruktion der Handwurzel-Gelenke mit weitgehender Zerstörung des Knorpels sowie Substanzverlusten festgestellt werden. Bei dieser inkurablen Erkrankung, die als Nebenbefund einen wohl ebenfalls toxisch bedingten, dekompensierten Myocardschaden aufwies, konnten die subjektiven Beschwerden durch Moorbäder, Hydrocortison- und Rheumasan-Kuren wesentlich gelindert werden.

Die ASL-Titer waren mit 80 bzw. 40/50 ASE sehr niedrig.

Titer zwischen 100 ASE und 200 ASE:

Bei beiden Patienten im Alter von 46 und 48 Jahren handelt es sich um einen starken, akuten rheumatischen Schub mit besonderer Beteiligung der Iliosacral-Gelenke und des Schultergürtels. Arthrotische Veränderungen, sowie wohl alte, rheumatisch bedingte, gut kompensierte Mitralklappenverengungen wurden festgestellt.

Auch hier lag die BKS und die Temperatur auffallend hoch. In beiden Fällen konnte eine chronische Tonsillitis, in einem Fall zusätzlich eine chronische Otitis media diagnostiziert werden, die wohl als ursächliche Foci angesehen werden dürfen. Eine Fokalsanierung wurde ins Auge gefasst.

Unter der Therapie in Form von Aspirin- und Pyridon-Stößen konnten die Schwellungen und Schmerzen günstig beeinflusst werden.

Die ASL-Titer lagen bei der Patientin mit der chronischen Otitis media bei 105/80 ASE, im zweiten Fall bei 160 ASE. Die γ -Globulin-Werte lagen mit 22,4 % und 20,2 % mäßig hoch.

Titer zwischen 200 ASE und 300 ASE:

Fall 1:

Die 20jährige Patientin Marianne G. war mit 6 Jahren an akutem Gelenkrheumatismus erkrankt, wobei alle Gelenke, auch die kleinen Gelenke der Arme und Beine, beteiligt waren.

Ein akuter Schub im linken Fußgelenk veranlasste 1950 die Tonsillektomie, da bis zu diesem Zeitpunkt wiederholt Anginen auftraten. Es wurde auch über Atemnot und leichte Ermüdbarkeit bei geringen Anstrengungen geklagt. 1954 Appendektomie.

Trotzdem erneut Rheuma-Attacken, so auch zu dem jetzigen Zeitpunkt, als plötzlich wieder starke Schmerzen mit Rötung und Schwellung des rechten Fuß- und linken Hand-Gelenks in Erscheinung traten.

Temperatur und Leukozytenwerte waren normal, die BKS mit 17/40 erhöht.

Der zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme durchgeführte ASL-Test ergab 215 ASE.

Fall 2:

Der 41 jährige Gärtner Ferdinand SCH. erkrankte im Herbst 1952 an einer leichten akuten Polyarthritis rheumatica der großen Gelenke. Seit dieser Zeit in Abständen wiederholte akute Schübe. Eine Fokalsanierung durch Extraktion von 5 beherdeten Zähnen im Oktober 1955 brachte keine Besserung. Wegen eines erneuten Schubs in beiden Fuß- und Acromioclavicular-Gelenken und Verdachts einer floriden Endocarditis wurde der Patient, der 4 Wochen vorher eine Embolie in der rechten Niere und vor 4 Monaten eine GehirneMBOLIE mit vorübergehender rechtsseitiger Lähmung überstanden hatte, in stationäre Behandlung aufgenommen.

Mit Ausnahme einer chronischen Tonsillitis und den bestehenden rheumatischen Gelenkbeschwerden konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Es war jedoch auf Grund des Herzbefundes zweifellos eine floride Endocarditis latent abgelaufen, in deren Gefolge es wahrscheinlich auch zu

den Embolien gekommen sein dürfte.

Die BKS war konstant mit 76/100 sehr hoch; auch lag die Temperatur, dem akuten Schub entsprechend, anfänglich bei 38 °C, fiel aber unter Antibiotica-Medikation schnell zur Norm ab. Die rheumatischen Beschwerden konnten mit Injektionen von Rheumasan und Irgapyrin erfolgreich angegangen werden. Der am 1.3.56 durchgeführte ASL-Test ergab einen Wert von 215 ASE. Eine am 12.4. vorgenommene Titerkontrolle zeigte nach der inzwischen am 29. 3. durchgeführten Tonsillektomie ein Absinken auf 80 ASE.

Der Patient konnte völlig beschwerdefrei entlassen werden.

Bei dem 7. Patienten handelte es sich ebenfalls um einen ausgesprochen starken Schub bei bestehender sekundär chronischer Polyarthritidis rheumatica.

Der in der akuten Phase vorgenommene ASL-Test ergab 312 ASE.

Akute Endocarditis rheumatica:

Von den sechs untersuchten Patienten wies nur einer einen Titer von 54/54 ASE auf, während die übrigen Fälle ausgesprochen hohe ASL-Werte zeigten.

Fall 1:

Im Anschluß an eine schwere Erkrankung von Polyarthritidis rheumatica acuta traten vor 5 Jahren erstmals Herzklopfen, Herzstechen und Atemnot mit Schwindelanfällen bei geringster Anstrengung auf. Gelenkbeschwerden traten in der Folgezeit nicht mehr zu Tage, aber der Zustand des Herzens erfuhr keine Besserung. Die durchgeführte Herzkatheterisation bestätigte den klinischen Befund einer entzündlich bedingten, ausgeprägten Isthmusstenose der Aorta thoracica von 15 cm Länge. Durch die Angiographie konnte außerdem eine Atresie der linken a. subclavia, eine Hypoplasie der linken a. carotis communis, eine kompensatorische Erweiterung des truncus brachiocephalicus und eine Dilatation der Aorta ascendens festgestellt werden.

Mit diesem Befund wurde die 24 Jahre alte Patientin in die Klinik eingewiesen, um die Vorbereitungen für eine eventuell mögliche, operative Beseitigung der pathologischen Veränderungen am Herzen vorzunehmen.

Es kam erneut zu einer wesentlichen Verschlechterung des Herzbefundes,

sodaß man an Hand der Befunde eine recurrierende, akute Endocarditis rheumatica diagnostizierte.

Das Blutbild zeigte eine leichte Leukozytose bei ständig erhöhter BKS, das Weltmann-Band war auf 5 KB verkürzt, im Urinsediment wurden wiederholt massenhaft Leukozyten und Bakterien nachgewiesen. Temperatur war anfänglich hoch, ging aber unter der intensiv hohen Antibiotica-Medikation rasch zurück. Der durchgeführte ASL-Test ergab zu diesem Zeitpunkt 420 ASE, wenngleich ein Erregernachweis im Blut nicht gelang.

Die γ -Globulin-Fraktion war mit 25,0 % in diesem Stadium ebenfalls stark erhöht.

Unter den hohen Dosen von täglich 2 Mill. E. Depot-Aquacillin wurde im Verlauf von 4 Wochen das subjektive und objektive Befinden weitgehend gebessert, Temperaturen blieben normal, BKS wesentlich vermindert, γ -Globulin-Fraktion mit 16,0 % normal, wie auch die übrigen Laboruntersuchungsbefunde.

Die kurz vor der Entlassung zweimal durchgeführten ASL-Titer-Bestimmungen wiesen Werte von 27/20 ASE auf.

Fall 2:

Bei der 16 jährigen Maria W. handelt es sich um eine noch floride Endo-Myocarditis rheumatica im Anschluß an eine vor einem Jahr durchgemachte akute Polyarthrits rheumatica mit bestehender Versteifung des linken Fussgelenks und beider Handgelenke.

Bei der Untersuchung stand neben einer chronischen Tonsillitis und einigen beherdeten Zähnen die unveränderte BKS mit 20/46, sowie der auskultatorisch und auch im EKG deutlich hervortretende Herzbefund in Form eines ausgeprägten Mitralvitiums bei bestehender Tachycardie im Vordergrund. Ferner bestanden über längere Zeit eine starke Hämaturie und starke Leukozytose mit 14 000.

Eine am 14.12.56 angesetzte Blutkultur zeigte bei aeoben Wachstumsbedingungen Staphylococcus albus anhämoliticus. Unter täglichen Dosen von abwechselnd 6 gr. Erycin, Penicillin und Hostacyclin, sowie Herzkraftigungsmitteln, konnte der entzündliche Charakter des Befundes normalisiert werden.

Zum Abschluß wurde am 5.1.57 die Tonsillektomie vorgenommen.

Untersuchungsergebnisse:

Aufnahme: 16.10.56

Entlassung: 17. 1.57

ASL-Titer:

12.11.56	15.11.56	6.12.56	11.12.56	14.1.57
105 ASE	100 ASE	320 ASE	312 ASE	52 ASE

γ -Globulin:

30,0 %	-	23,0 %	18,8 %	16,5 %
--------	---	--------	--------	--------

BKS:

25/51	55/75	30/60	20/50	6/17
-------	-------	-------	-------	------

Leukozyten:

11 400	14 200	14 600	9 660	9 300
--------	--------	--------	-------	-------

Bei den restlichen vier Fällen handelte es sich um eine akute Endocarditis rheumatica:

1. unmittelbar im Anschluß an eine schwere Angina (216 ASE)
2. mit leichtem, entzündlich bedingtem Mitralvitium (215 ASE)
3. 1 Jahr nach operativer Sprengung einer entzündlich bedingten Mitralstenose (54 ASE)
4. gemeinsam mit einer schweren akuten Polyarthrititis rheumatica (426 ASE).

Erkrankungen des Herzmuskels und der Herzklappen:

Es wurde bei insgesamt 19 Patienten in 26 Einzeluntersuchungen der Gehalt des Serums an Antistreptolysin O festgestellt.

Die Ergebnisse werden ihrer verschiedenen Pathogenese entsprechend in 2 Gruppen analysiert.

I. Krankhafte Veränderungen nicht rheumatischer Genese:

Nach genauester Prüfung der Anamnese und vor allem des klinischen Befunds, sowie der Ergebnisse der Laboruntersuchungen, konnten 7 Fälle (8 Einzeluntersuchungen) in Gruppe I eingegliedert werden.

Bei den 3 Patienten mit einem ASL-Gehalt unter 50 ASE handelt es sich 1. um den Zustand 4 Wochen nach operativer Sprengung einer alten, entzündlich (nicht rheumatisch) bedingten Mitralstenose (40 ASE), wobei der Elektrophorese-Befund mit einem Anteil von 25,0 rel. % der γ -Globuline allerdings auffallend ist.

Im 2. Fall handelt es sich um eine leichte Mitralstenose, die sich im Anschluß an eine eitrige Pleuritis und Pericarditis im Verlauf von 2 Jahren entwickelt hat.

Temperatur, BKS, Elektrophorese und die Befunde der Laboruntersuchungen, sowie die Anamnese lassen einen Defekt rheumatischer Genese ausschließen; in 2 Untersuchungen wurden 39/39 ASE festgestellt.

Ein ASL-Gehalt von 13 ASE wurde bei einem angeborenen Mitralvitium in Form eines echten EISENMENGER-SYNDROMS bei gleichzeitig bestehender schwerer Pulmonalsklerose festgestellt.

Bei den beiden Patienten mit einem ASL-Gehalt von 80 ASE bzw. 50 ASE handelte es sich um eine isolierte Pulmonalstenose, die anamnestisch auf eine schwere Diphtherie-Erkrankung vor 16 Jahren zurückzuführen ist, nach der erstmals die bis jetzt ständig wiederkehrenden Herzbeschwerden auftraten.

Im anderen Fall handelt es sich um ein kombiniertes Mitralvitium mit vorwiegender Insuffizienz und hydropischer Dekompensation, das sich im Anschluß an eine vor 12 Jahren durchgemachte schwere Pneumonie entwickelte und nun operativ angegangen werden soll.

Ein weiterer Fall der Gruppe I wies einen ASL-Titer von 160 ASE auf und soll genauer beschrieben werden, da die Genese der Erkrankung nicht genau festgestellt werden konnte.

Der 41 jährige Landwirt Xaver H. gibt in der Anamnese an, er habe 1943 als Rekrut im Training erstmals Atemnot bemerkt, die bis 1955 bei grösseren Anstrengungen wiederkehrte; im vergangenen Jahr traten dann plötzlich bei der geringsten Anstrengung starke Herzschmerzen auf. Schluckbeschwerden, Gelenkschwellungen oder -schmerzen war nie vorhanden, er klagte lediglich in den letzten beiden Jahren über rezidiv-

rende Kreuzschmerzen, die in die beiden Oberschenkel ausstrahlten. Diese wurden als ischialgiforme Beschwerden diagnostiziert. Vor 8 Wochen wurden die Tonsillen wegen des bestehenden Herzleidens ektomiert, ohne daß jedoch eine Besserung herbeizuführen war. Bei der Untersuchung konnte kein Anhaltspunkt für einen eventuell in Frage kommenden Fokus gefunden werden; Temperatur war ständig normal, ebenso die BKS mit Werten von $2/4$ und $1/3$. Bei der Herzkatheterisation wurde eine Mitralstenose der Stufe II festgestellt, die operativ behoben werden soll.

Die 17 jährige Elisabeth S. wies bei der Nachuntersuchung anlässlich einer vor 2 Jahren mit Erfolg operierten angeborenen Herzveränderung im Sinne einer Fallot'schen Tetralogie (BROCK'sche Operation) ohne Anzeichen für einen Infekt mit hämolytischen Streptokokken oder rheumatischen Erscheinungen einen ASL-Titer von 215 ASE auf!!

II. Krankhafte Veränderungen rheumatischer Genese:

In dieser Gruppe werden die Untersuchungsergebnisse von 12 Patienten bei 18 Einzeluntersuchungen wiedergegeben.

Einen ASL-Gehalt des Serums von unter 100 ASE wiesen 4 Patienten bei jeweils einmaliger ASL-Titerbestimmung auf: 20 ASE hatte eine Patientin mit einem kombinierten Mitralvitium und gleichzeitig bestehender Aorteninsuffizienz bei guter Kompensation. Anamnestisch konnte eine rheumatisch bedingte Genese dieses Herzfehlers einwandfrei festgestellt werden, da die Herzbeschwerden unmittelbar im Anschluß an eine akute Arthritis rheumatica (vor 25 Jahren) erstmals in Erscheinung traten.

Bei dem Klinikaufenthalt zum Zwecke einer evt. operativen Behandlung konnten bei gut kompensiertem Herzfehler keinerlei entzündliche Symptome (Temperatur, BKS, rotes und weisses Blutbild sowie Laborbefunde o.B.) oder rheumatische Beschwerden festgestellt werden.

Zu einer Aorteninsuffizienz und Mitralinsuffizienz mit leicht stenotischer Komponente kam es bei der 18 jährigen Patientin Betty R. im Anschluß an eine vor 3 Jahren durchgemachte langwierige eitrige Angina. Gleichzeitig treten seit dieser Zeit gelegentlich bei Witterungsumschlägen leichte rheumatische Beschwerden auf, die vorher nicht be-

standen hatten. Das bei der Herzoperation gewonnene Gewebsmaterial wies einwandfrei auf die entzündlich bedingte Genese der Klappenveränderung - Zeichen einer damals durchgemachten Endocarditis - hin.

Vor der Operation waren alle Untersuchungsergebnisse im Bereich der Norm, auch der ASL-Gehalt mit 40 ASE. Nur die BKS war mäßig erhöht, fiel aber post operationem schnell auf den Normalwert ab.

Die restlichen 2 Patienten wiesen beide je 80 ASE auf; es handelt sich um eine alte, rheumatisch bedingte Mitralkstenose mit Dekompensation, die sich im Anschluß an eine vor 10 Jahren durchgemachte akute Polyarthritidis rheumatica zu dem jetzt bestehenden ersten Befund entwickelte.

Eine Aktivität von entzündlichem Charakter konnte klinisch nicht festgestellt werden.

Der 2. Fall wurde vor 2 Jahren an einer rheumatisch bedingten Mitralkstenose operiert und kam zur Nachuntersuchung, wo die völlige Heilung festgestellt werden konnte.

Leicht erhöhte ASL-Titer wurden bei 2 Patienten mit kombinierten Mitralkvitien im Anschluß an länger zurückliegende grippale Infekte und gelegentlichen, leichten rheumatischen Gelenkaffektionen festgestellt (120 ASE bzw. 106/106 ASE). Bei der operativen Sprengung einer Mitralkstenose, die vorher Werte von 80/105 ASE zeigte, wurde die starre, trichterförmige derbe Stenose einwandfrei als entzündlich bedingt beurteilt; anamnestisch konnten frühere rezidivierende Anginen, sowie eine akute Polyarthritidis rheumatica vor 5 Jahren, festgestellt werden.

Vor der operativen Sprengung einer Mitralkstenose ergab der ASL-Test einen Gehalt von 160 ASE bei gleichzeitig bestehender subfebriler Temperatur und mäßig erhöhter BKS.

Bereits 3 Wochen post operationem betrug der Gehalt des Serums an Antistreptolysin O nur noch 40 ASE, bei normalen klinischen Untersuchungsergebnissen und wesentlicher Besserung des Allgemeinbefindens in subjektiver und objektiver Hinsicht.

Ein Wert von 160 ASE wurde bei beginnender Mitralkstenose unmittelbar im Anschluß an eine schwere Angina mit Nachweis von hämolytischen Streptokokken gefunden.

Bei den bereits als unbedingt pathologisch anzusprechenden ASL-Titern

mit Werten über 200 ASE ist folgender Fall zu erwähnen, da er zeigt, wie die Antikörperbildung sekundär durch hohe Dosen von Antibiotica zu beeinflussen ist:

Die 48 jährige Patientin Lucia K. litt schon als Kind häufig an schweren Anginen, erkrankte schon mit 21 Jahren an Polyarthriti-*s rheumatica acuta* mit Beteiligung aller grossen und kleinen Gelenke. Unmittelbar im Anschluß daran traten erstmals Herzstechen, Herzklopfen, Atemnot bei geringster Anstrengung und gelegentliches Anschwellen der Knöchel auf.

Diese Beschwerden steigerten sich im Laufe der Jahre derartig, daß die Patientin am 31.1.1956 in die Klinik eingewiesen werden musste.

Befund:

Der Zahnstatus zeigt Granulome und Wurzelreste. Rachen und Extremitäten o.B.

Die Herzkatheterisation bestätigt den bereits auskultatorischen und durch das EKG erhaltenen Befund einer entzündlich bedingten dekompensierten Mitralstenose und Myocardschädigung.

Verlauf:

BKS und Temperatur anfänglich mäßig erhöht. 220 ASE.

Als Vorbereitung für die operative Beseitigung des Vitiums wurden neben Digitoxin täglich über 30 Tage hin abwechselnd hohe Dosen Tardocillin und Aquacillin (400 000 E.) gegeben, worauf BKS und Temperatur, wenn auch nur zögernd, normale Werte erreichten. Der ASL-Titer zeigte nach dieser Therapie einen stark verringerten Wert von nur noch 80 ASE.

Die vorgenommene Operation musste wegen anatomischer Schwierigkeiten vorzeitig abgebrochen werden; die Patientin wurde mit geringer, medikamentös bedingter, Besserung mit nach wie vor bestehender Mitralstenose nach Hause entlassen.

Die beiden letzten Fälle mit abnorm hohen ASL-Titern über 400 ASE zeigten folgenden Verlauf:

Fall 1:

Die 19 jährige Patientin Anna R. ist nach eigenen Angaben als Kind immer gesund gewesen. 1952 erkrankte sie an schwerem akuten Gelenkrheumatismus, wobei 8 Wochen nach der Behandlung plötzlich Herz-

beschwerden, Atemnot bei geringster Anstrengung und cyanotische Lippen in Erscheinung traten.

Da sich dieser Zustand im Verlauf der Jahre nicht besserte und vom Hausarzt deutliche Dekompensationserscheinungen festgestellt werden konnten, wurde die Patientin am 30.1.56 zur Untersuchung eingewiesen.

Befund:

Mit Ausnahme des Herzbefundes, der auf eine Mitralstenose schließen lässt, konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Verlauf:

30.1. - 10.2.56:

Temperatur, Blutbild, BKS, Blutchemie und Urinuntersuchungen erbrachten normale Werte.

Die am 9.2. durchgeführte Herzkatheterisation ergab das Bild eines schweren kombinierten Mitralvitiums mit vorwiegend stenotischem Charakter und Dekompensationserscheinungen.

Der am gleichen Tag durchgeführte ASL-Test ergab einen Titer von 640 ASE. Die Elektrophorese zeigte normale Werte. Die Therapie bestand in täglichen Dosen von $2 \times 0,05$ Digitoxin. Nach unverändert gleichbleibenden klinischen Befunden wurde am 16.2 unter Antibiotica-Schutz die Operation des Herzfehlers vorgenommen.

Das Allgemeinbefinden nach der Operation war sehr gut, das EKG besserte sich in den folgenden Wochen unter Strophantin-Cordalin, Melostrophan und Digitoxin zusehens, sodaß die Patientin zur Weiterbehandlung durch den Hausarzt entlassen werden konnte.

Ein am 20.3. erneut durchgeführter ASL-Test zeigte einen Wert von nur noch 55 ASE, während die Elektrophorese mit 24,4 % der γ -Globuline noch erhöht war.

Fall 2:

Der 36 Jahre alte Ludwig W. gibt an, niemals ernstlich krank gewesen zu sein.

Im Februar 1955 erkrankte er an einer schweren eitrigen Mandelentzündung, wobei im Anschluß daran die eitrigen Tonsillen entfernt wurden.

Bei bis dahin völliger Beschwerdelosigkeit traten plötzlich im September

1955 beim Treppensteigen oder kleineren Anstrengungen Atembeschwerden und Herzklopfen auf. Es sollen auch geringe Temperaturen und allgemeine Müdigkeit bestanden haben. Im Oktober wurde ein Herzfehler diagnostiziert und da die Beschwerden langsam zunahmen, wurde die operative Anheftung des Herzfehlers empfohlen und der Patient am 29.2.56 zur Untersuchung in die Klinik eingewiesen.

Mit dem im EKG und auskultatorisch manifestierten Herzbefund im Sinne eines Mitralklappenverschlusses, sowie 2 beherrschten Zähnen, konnte kein weiterer pathologischer Befund erhoben werden.

Die BKS betrug am Tag der Aufnahme 12/26, der ASL-Titer 240 ASE. Der wegen Verdacht auf eine chronisch rezidivierende Endocarditis rheumatica am 5.3.56 vorgenommene Blutausschrieb war aerob und anaerob steril. Die BKS war am gleichen Tag mit 17/35 weiterhin erhöht (steigende Tendenz) obwohl alle Anzeichen gegen einen akuten entzündlichen Vorgang im Organismus sprachen.

Die am 7.3.56 durchgeführte Herzkatheterisation zeigte als Ergebnis ein kombiniertes Mitralklappenverschlusses mit vorwiegender Insuffizienz und eine Aorteninsuffizienz leichteren Grades. Ein am 15.3. erneut durchgeführter ASL-Test ergab 420 ASE. Bei ständig normalen Temperaturen wurde der Patient mit einer intensiven medikamentösen Herztherapie und hohen Dosen von Antibiotica für die Operation vorbereitet.

Es darf angenommen werden, daß es sich in diesem Falle um eine, auf dem Boden einer chronisch rezidivierenden Endocarditis im Anschluß an eine überstandene schwere eitrige Tonsillitis entstandene, entzündlich bedingte Veränderung an Mitralklappen und Aorta handelt.

Nieren-Erkrankungen:

I. Nephritiden:

Von 9 Fällen bei 13 Einzeluntersuchungen lagen 5 Fälle bei 7 Einzeluntersuchungen unter 100 ASE.

Es handelte sich hierbei ausschließlich um Erkrankungen in Form von chronischen Nephritiden ohne Temperaturen, aber leicht bis mäßig erhöhter BKS.

Anamnestic konnten in 4 Fällen häufige Anginen leichten Grades, in 2 Fällen alte rheumatische Leiden festgehalten werden.

Bei den restlichen 4 Fällen konnten in 6 Einzeluntersuchungen relativ

hohe ASL-Titer beobachtet werden. Es handelte sich hier ausnahmslos um akute Nierenerkrankungen, in einem Fall um eine akute, rechtsseitige Coli-Pyelitis 4 Wochen nach einer überstandenen schweren eitrigen Angina lacunaris (216/424 ASE) und in 3 Fällen um eine akute, hochfieberhafte Glomerulonephritis mit dem charakteristischen Urinbefund einer Hämaturie, mäßig bis stark erhöhter BKS, leicht ausgeprägter Conjunctivitis und in einem Fall neben oedematöser Schwellung der Hand- und Fuß-Gelenke, um allergisch bedingte Hautreaktionen, wohl als Ausdruck der bestehenden Urämie.

Anamnestisch konnte in 2 Fällen eine wenige Wochen vorher durchgemachte schwere Mandelentzündung festgehalten werden, die pathogenetisch von größter Bedeutung für die jetzige Erkrankung sein dürfte. Die ASL-Titerbestimmungen erbrachten in den letztgenannten 3 Fällen Werte von 310 ASE, 420/160 ASE und 420 ASE.

Bakteriologisch konnten in der Kultur in keinem der Fälle irgendwelche Anhaltspunkte für einen eventuellen Erreger gefunden werden.

II. Nephrosen:

In 3 Fällen von chronisch diffuser Glomerulonephritis mit stark ausgeprägtem nephrotischem Syndrom waren in 5 Einzeluntersuchungen gewonnene ASL-Titer durchwegs auffallend niedrig.

In 2 Fällen wurden gelegentlich auftretende leichte Anginen, in einem Fall ein altes Rheumaleiden anamnestisch festgehalten.

In allen 3 Fällen konnte eine bestehende chronische Tonsillitis diagnostiziert werden, die als eventueller Fokus in Frage kommen könnte.

Die ASL-Werte waren im Einzelnen:

27/7 ASE, 40/7 ASE und 10 ASE.

Auffallend waren ausserdem die stark erniedrigten Serum- γ -Globuline mit 10 rel. %.

Endocarditis lenta:

Bei der 28 jährigen Maria A. konnte einwandfrei in der Blutkultur der Streptococcus viridans nachgewiesen werden. Der klinische Befund und das gesamte Krankheitsbild ließen die Diagnose einer recurrierenden Endocarditis lenta mit einer LÖHLEIN'schen Herdnephritis und einem Rezirkulationsherz mit offenem Ductus Botalli als Nebenbefund gerecht-

erscheinen.

Der ASL-Titer hatte einen Wert von 40 ASE bei einer BKS von 15/30, einer geringen Vermehrung der Serum- γ -Globuline auf 19,8 %, starker Leukozytose mit Linksverschiebung und Temperaturen um 39 °C.

Anamnestisch wurden nur gelegentliche leichtere grippale Infekte angegeben. Schwere Halsentzündungen oder Gelenkbeschwerden wurden nie bemerkt.

Leber-Erkrankungen:

Bei den 5 untersuchten Patientinnen handelte es sich in 2 Fällen um eine Hepatitis epidemica (in einem Fall wurde die Mutter bei der Pflege ihres ebenfalls an Hepatitis epidemica erkrankten Kindes angesteckt) mit ASL-Werten von 108 ASE und 54 ASE.

Temperaturen waren längere Zeit mäßig subfebril, BKS mit 7/22 bzw. 39/66 stark erhöht, die Serum- γ -Globuline mit Werten von 22,7 % bzw. 27,1 % ebenfalls mäßig bis stark erhöht. In beiden Fällen deutlich ausgeprägter Ikterus der Haut, der Schleimhäute und der Skleren.

Bei einer weiteren Patientin mit ASL-Werten von 120/80 ASE handelte es sich um einen hämolytischen Ikterus.

27 ASE und 78 ASE wurden bei einem Fall mit Hepatitis parenchymatosa bei bestehendem Diabetes gemessen. Bei einer BKS von 4/12 und 20/42, sowie subfebrilen Temperaturen waren die Serum- γ -Globuline mit 9,7 % bzw. 10,1 % auffallend niedrig.

Interessant ist vielleicht, daß die Erkrankung durch einen vorausgegangenen leichten grippalen Infekt ausgelöst wurde.

Der letzte Fall in der Gruppe der Leber-Erkrankungen soll im Folgenden genauer wiedergegeben werden:

Die 25 jährige Josephine M. wurde am 13.11.56 wegen Hepatitis-Verdacht in die Klinik eingewiesen.

In der Anamnese gibt die Patientin an, früher immer gesund gewesen zu sein.

1949 erkrankte sie erstmals an Gelbsucht; seit dieser Zeit trat in Abständen wiederholt Ikterus auf.

1952 erstmals heftige Schmerzen im ganzen Oberbauch mit nachfolgen-

dem Ikterus, Stuhl- und Urin-Veränderungen.
1953 Blasenkatarrh.

Jetzige Erkrankung:

14 Tage vor der Einlieferung erkrankte die Patientin an Aufstoßen, Übelkeit, Müdigkeit, leichtem Schwindel, Kreuzschmerzen vorwiegend im Sitzen, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Kopfschmerz, Appetitlosigkeit und ausgesprochen starkem Durstgefühl. Temperaturen bestanden nicht.

In den ersten 8 Tagen Brennen beim Wasser lassen, vermehrter Harndrang bei verminderter Harnmenge; Farbe anfangs rötlich, später braun. Heller Stuhl.

8 Tage vor der Einweisung in die Klinik Gelbfärbung der Haut und der Skleren.

Untersuchungsbefund: (13.11.1956)

Deutlicher Ikterus der Skleren, leichter Ikterus der schlaffen, trockenen Haut. Keine Schweißneigung. Kalte Extremitäten. Über dem Hepar Erschütterungsschmerz und Druckschmerzhaftigkeit. Hepar um Handbreite unter dem Rippenbogen verbreitert, Konsistenz hart, Rand glatt. Stuhl hellgelb, hart, Urin bierbraun, schäumend.

Untersuchungsergebnisse vom 13.11. - 10.12.1956:

Temperatur ständig normal. BKS ständig um 39/65.

Zucker: negativ

Kultur:

23.11.:

A-Galle: Bact.coli anhämoliticum

B u. C-Galle: steril

29.11.:

B u. C-Galle: Hefen nach Anreicherung

7.12.:

ABC-Galle: Streptococcus viridans und

Staphylococcus aureus hämoliticus.

Elektrophorese am 14.11.1956

Albumin:	36,9 %
α_1 -Globulin:	4,2 %
α_2 -Globulin:	5,4 %
β -Globulin:	8,3 %
γ -Globulin:	45,2 % (!)

ASL-Werte:

19.11.:	160 ASE
30.11.:	432 ASE
7.12.:	850 ASE
14.12.:	850 ASE

Die Therapie bestand vorwiegend in Infusionen von Plasma, Glukose und Vitamin B und -C.

Die Patientin wurden wegen Verdachts auf Cholelithiasis am 10.12.56 zur Operation in die Chirurgische Klinik der Universität München verlegt.

Bei der Laparotomie am 11.12 wurde eine kleine, grobhöckerige, verfärbte Leber, sowie eine geschrumpfte, aber steinlose Gallenblase vorgefunden. Der Ductus choledochus war völlig frei, zeigte aber nur geringen Gallenfluß.

Der postoperative Verlauf war zunächst völlig komplikationslos; Temperatur bereits am 3. Tag völlig normal, Allgemeinbefinden verhältnismäßig gut.

Tägliche Gaben von 1 500 ccm Laevulose und NaCl in Form von Infusionen, sowie Hepsan und Vitamin B, C.

Am 5. Tag post operationem plötzlich Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit zunehmendem Ikterus und mehrmaligem Erbrechen. Die Patientin hatte den typischen Geruch einer gelben Leberatrophy, für die auch die klinischen Untersuchungsbefunde sprechen.

Trotz intensivster Therapie war der Verfall der Patientin nicht mehr aufzuhalten.

Am 23.12.1956 vormittags kam sie im Coma hepaticum ad exitum.

Sonstige Gelenk-Erkrankungen:

Bei den 3 untersuchten Patienten handelte es sich um einen einseitigen Kniegelenks-Erguss unbekannter Genese (40 ASE), eine chronische Arthritis deformans (27 ASE) und um einen akuten osteomyelitischen Prozess im linken Iliosacral-Gelenk (80 ASE).

Sonstige Erkrankungen:

Von den 13 Patienten (14 Einzeluntersuchungen) wiesen 12 einen ASL-Titer unter 100 ASE auf.

Im Einzelnen handelte es sich um folgende Erkrankungen:

Herpes zoster im Bereich des re. Trigeminus V₁ : 13/40 ASE

Meningitis acuta serosa : 40 ASE

Cholelithiasis : 13 ASE

Uterus myomatus : 40 ASE

Paratyphus (Salmonella Bredeney) : 27 ASE

Starke Hyperthyreose mit vegetativer Dystonie : 40 ASE

Essentielle Hypertonie : 40 ASE

Meningitis myalgica : 80 ASE

Pleuritis diaphragmatica : 60 ASE

Leichte Enterocolitis : 80 ASE

Periphere Embolie : 55 ASE

Lungenembolie : 80 ASE

Fall 13:

Die 46 jährige Patientin Käthe ST. klagte über rheumatoide Schmerzen und zeigte Erythema nodosum-ähnliche Effloreszenzen, die zunächst eine genaue Diagnosestellung wesentlich erschwerten.

Mit Ausnahme eines ASL-Titers von 240 ASE konnten keinerlei Anhaltspunkte gefunden werden, die die genannten Symptome hätten rechtfertigen können. Schließlich stellte man an Hand der Schmerzen im rechten Oberbauch, der starken Vermehrung der Serum- γ -Globuline auf 30,0 %, der auffallenden Kachexie und der übrigen Untersuchungsbefunde die Vermutungsdiagnose auf eine maligne Entartung der Leber. Die Patientin verstarb nach 3 Monaten an allgemeiner Entkräftung.

Bei der Obduktion konnte einwandfrei ein primäres Leber - Ca diagnostiziert werden, sodaß man nachträglich die rheumatoiden Beschwerden und Erythema nodosum - ähnlichen Effloreszenzen als Sensibilisierungsvorgänge infolge des Tumorzerfalls ansah. Ebenso ist auch der hohe ASL-Titer zu verstehen.

Die Tatsache allein, daß die Punktate aus den Abszessen und Geschwüren kulturell nie hämolytische Streptokokken zeigten, berechtigt nicht dazu, einen rheumatischen Infekt absolut auszuschließen.

Diskussion über die bei den Untersuchungen mit der ASR
gesammelten Erfahrungen unter besonderer Berücksichtigung
der ASL-Titer

Die durchwegs im Bereich der Norm liegenden ASL-Werte bei den Anginen und Scharlach dürften in erster Linie darauf zurückzuführen sein, daß die bei Ausbruch der Erkrankung sofort angewandte Therapie mit hohen Dosen von Antibiotica den Erreger vernichtete und so sekundär das Abwehrsystem von seiner Aufgabe, spezifische Antikörper zu bilden, von vornherein entband.

Eine andere Möglichkeit ist die, daß zum Zeitpunkt der ASL-Titerbestimmung die Immunkörper-Produktion im Organismus entweder erst im Anlaufen bzw. bereits wieder eingestellt war, wobei wohl ersteres bei dem relativ kurzen stationären Aufenthalt der Patienten das näher Liegende sein dürfte.

Diese Ansicht wurde auch wiederholt in der Literatur vertreten.

Es ist vielleicht von Bedeutung, daß DOHMEN (18) von Scharlach-Syndromen berichtet, die nachweislich von hämolytischen Staphylokokken hervorgerufen worden waren.

Nicht zuletzt wurden Anginen allgemein untersucht, deren Erreger ja so mannigfaltig sind.

Da nach KALBAK die ASR eine Reaktion ist, mit der die Toxine indirekt durch den Nachweis eben der durch diese gebildeten Antitoxine deren Bildung wiederum von der individuellen Reaktions- und Immunitätslage des betreffenden Organismus abhängig ist - festgehalten werden, ist ein unterschiedliches Verhalten der Ergebnisse bei ein und derselben Erkrankung leicht verständlich.

Die ASR charakterisiert vorwiegend die immunbiologische Situation im Organismus, die aber wiederum von der Schwere des jeweiligen Krankheitsfalles abhängig ist.

Bei der primär chronischen Polyarthrit rheumatica wurden übereinstimmend mit Veröffentlichungen von F. SCHEIFFARTH, (19), A. BÖNI (20), A. JARLØV (21) und vielen anderen Autoren durchwegs ASL-Werte im Bereich des Normaltiters gefunden. Diese Tatsache wird so gedeutet als man annimmt, daß bei dieser Form des Rheumatismus entweder die Toxin-

streuung (evt. Foci) zu gering ist, um durch diese unterschwelligen Reize eine Mobilisierung des Abwehrsystems zu erreichen, oder aber der Organismus in einer hyp- oder anergischen Reaktionslage ist, wobei allerdings das Alter der Patienten eine Rolle spielen dürfte.

Neben der Ansicht mancher Autoren, die den primär chronischen Rheumatismus als Infekt-Rheumatismus (mit subchronischem Verlauf!) bezeichnen, vertritt eine andere Gruppe die Auffassung, u.A. auch W. HOLLMANN (22), daß wohl ein gewisser Prozentsatz der Erkrankungen an primär chronischer Polyarthrits rheumatica auf einem Infekt beruht (namentlich die Fälle, bei denen die ASR, wenn auch nicht stark, so aber doch, positiv ausfällt), ein anderer Teil aber auf Eiweißstoffwechsel-Veränderungen noch völlig unklarer Genese zurückzuführen ist.

In einem Teil der Fälle spricht wiederum sehr viel für eine nervale Ätiologie, und bei der Polyarthrits destruens sieht man das gestörte Gleichgewicht im endokrinen Geschehen als die Ursache an.

Unter diesen Gesichtspunkten betrachtet ist die negative ASR bei bestimmten Fällen der primär chronischen Polyarthrits rheumatica verständlich.

Auffallend sind im Gegensatz dazu die ASL-Werte, die bei sekundär chronischen Polyarthritiden gefunden wurden; sie lagen, wie auch in der Literatur bestätigt wird, zum Teil weit über dem Normalwert. Diese Krankheitsform des Rheumatismus darf mit Recht als Infekt-Rheumatismus bezeichnet werden; im Stadium akuter Schübe unterscheidet sie sich nur durch ihre etwas leichtere Erscheinungsform vom Bild des akuten rheumatischen Fiebers. Dies kommt auch in der bisweilen stark beschleunigten BKS und in den hohen Temperaturen zum Ausdruck. Für den infektiösen Charakter geben die hohen ASL-Titer Hinweise. A. HOLLMANN definiert diese Erkrankung als eine in Schüben verlaufende, chronisch rezidivierende Krankheit in Abhängigkeit von einem chronischen Infektionsherd (meist einer chronischen Tonsillitis), wobei die Erscheinungen an den Gelenken und visceralen Organen jedoch nicht als Metastasen aufzufassen sind, da sie unter allergischem Einfluß stehen. Diese Form ist sowohl eine akute als auch eine chronische Krankheit, da sie hinsichtlich der Gelenkschübe und der ASCHOFF-GEIPEL'schen Knötchen als akut, hinsichtlich der allergischen Reaktionslage des Organismus und der visceralen Schädigungen als chronisch angesehen werden

kann.

Man kan zwar die ASR als ideale Methode bezeichnen, um rheumatische - von nicht rheumatischen Erkrankungen zu trennen, aber bei hohen ASL-Titern sofort eine akute bzw. sekundär chronische Form der Polyarthritits rheumatica, bei niedrigen Titern die primär chronische Form zu diagnostizieren, wäre vermessen, eben aus der Tatsache heraus, daß sich gerade in der Medizin wegen der mannigfaltigen Reaktionsmöglichkeiten der verschiedenen Organismen auf die gleiche Noxe nichts schematisieren lässt.

Bedeutung erlangt die ASR erst, wenn sie systematisch durchgeführt wird, der ASL-Titer im Verlauf einer Erkrankung durch mehrmaliges Testen kurvenförmig erfasst wird und diagnostisch und therapeutisch zusammen mit den übrigen klinischen Befunden ausgewertet wird.

Die ASR ist nicht eine Universal-Methode, wohl aber ein unentbehrliches Hilfsmittel bei der Erforschung und Behandlung des rheumatischen Symptomen-Komplexes in der Hand des erfahrenen und verantwortungsbewussten Kliniklers.

Daß die ASL-Werte bei der akuten Polyarthritits rheumatica und bei der akuten Endocarditis rheumatica im Gegensatz zu der im Bezug auf den Erreger artfremden Endocarditis lenta sehr hoch liegen, ist wohl verständlich und bedarf keiner näheren Erläuterung.

Bemerkenswert ist nur, daß in beiden Fällen anamnestisch einwandfrei eine vorausgegangene Angina oder Erkältung festgestellt werden konnte.

In Übereinstimmung mit Veröffentlichungen von F. SCHEIFFARTH u. A. wurden bei diffusen akuten Glomerulonephritiden (soweit diese durch entsprechende Foci unterhalten wurden), nicht aber bei Nephrosen (vielleicht waren es zu wenig Fälle, oder aber im Hinblick auf ihre Pathogenese nicht geeignet), teilweise positive Ergebnisse im Sinne einer ASL-Titererhöhung gefunden.

Auch hierbei konnten zum Teil anamnestisch vorausgegangene Anginen oder aber Foci im Sinne einer chronischen Tonsillitis, Appendicitis oder rheumatische Affektionen festgehalten werden.

Die Herz-Erkrankungen der Gruppe II wiesen - ihrer Ätiopathogenese entsprechend - die daraus resultierenden pathologischen ASL-Titer auf. Bei einigen Krankheitsgruppen konnten abnorm hohe ASL-Titer gefunden werden, obwohl keinerlei Anhaltspunkte gefunden werden konnten, die

dieses Verhalten rechtfertigen könnten.

Es sei hier vor allen Dingen an Leberparenchymschädigungen, exsudative Tbc, maligne Tumoren, Pneumokokkeninfektionen u.a. erinnert.

Th. PACKALEN (23) u.A. nehmen an, daß es sich bei dem Hepatitis-Serum und dem Serum von Nephritiden um die Wirkung freier OH-Ionen des cholesterinhaltigen Serums handelt, die eine stark erhöhte Hemmung der Hämolyse bewerkstelligen.

Da aber bei den Nephrosen der Cholesterin-Gehalt des Serums ebenfalls vielfach beträchtlich erhöht ist, müssten auch hier hohe ASL-Titer gefunden werden, was aber meist nicht zutrifft.

P. CHRIST (24) sieht derartig hohe ASL-Titer besonders bei Leber-Erkrankungen als den Ausdruck einer Verschiebung des Gleichgewichts innerhalb der Serumeiweißkörper, was auch einwandfrei bei der Betrachtung der Elektrophorese-Diagramme festgestellt werden kann. Es besteht ausserdem die Möglichkeit, daß die Leber infolge ihrer Schädigung die Abwehrfunktionen im Sinne eines Abbaus von Giftstoffen und auch der entsprechenden Immunkörper nicht mehr in genügendem Ausmaß erfüllen kann, sodaß es zu einer verstärkten Immunkörperbildung eben durch die nicht mehr gesteuerte Beseitigung der Toxine kommt. Dieser verstärkten Immunkörper-Produktion folgt nun zusätzlich, da auch deren sonst normaler Abbau fehlt, eine Kumulation, woraus im Endeffekt die hohen ASL-Titer resultieren dürften.

A. WESTERGREEN (25) findet bei akuter exsudativer Tbc einen erhöhten ASL-Titer, bei chronischer Tbc einen erhöhten Titer der Antistaphylolysin-Reaktion, er schließt daraus auf entsprechende Mischinfektionen.

Hierzu sei bemerkt, daß bei der Tbc in einem hohen Prozentsatz das Auftreten von Parenchymschädigungen der Leber eine altbekannte Tatsache ist, sodaß Zusammenhänge zwischen der ASR und einer Tbc-Erkrankung im Sinne des bereits oben Erwähnten durchaus möglich sein dürften.

Die Forschung ist, wie die vielen Veröffentlichungen zeigen, sehr daran interessiert, die zweifellos bestehenden Zusammenhänge zwischen ASR und Serumeiweiß-Komponenten, insbesondere der γ -Globuline, zu analysieren.

Daß bei rheumatischen Erkrankungen in auffallend hohem Ausmaß Dysproteinämien bestehen, ist bekannt, und so suchte man eine Abhängigkeit oder Parallelität der Testergebnisse der ASR zu den Serumeiweiß-

körpern zu finden.

SCHEIFFARTH (26) konnte eine Identität von Antikörpern und γ -Globulinen nicht feststellen. Er berichtet über Fälle, bei denen trotz ausreichender γ -Globuline kein erhöhter ASL-Titer gefunden werden konnte und andererseits bei Erkrankungen an γ -Plasmozytomen ebenfalls keine ASL-Titererhöhungen festgestellt werden konnten.

Bei Nephrosen und nephrotischen Syndromen liegt der ASL-Titer durchwegs unter der Normalkonzentration; ebenso sind auch die γ -Globuline vermindert, was durch die eigenen Untersuchungen bestätigt werden konnte.

Untersuchungen von J. S. BROWNING (27) zeigen, daß bei der akuten Polyarthrits rheumatica ASR und γ -Globulin-Produktion parallel gehen! Bei der primär chronischen Form hingegen bleibt die ASR, den Erfahrungen des Autors entsprechend, immer normal, trotzdem die γ -Globuline erhöhte Werte zeigen.

Wegen der verhältnismäßig geringen Zahl der eigenen Untersuchungen können wir keine Vergleiche ziehen bzw. nicht dazu Stellung nehmen.

Den Beweis dafür, daß das ASL-O als spezifischer Antikörper streng an die γ -Globuline gebunden ist, erbrachten LÖFGREN (28) und Th. PACKALEN (29) dadurch, daß bei Ausfällung der γ -Globuline aus dem Serum durch Sättigung mit einer 33 %igen Ammoniumsulfat-Lösung der daran anschließend durchgeführte ASL-Test einen ASL-Wert von nahezu 0 ASE erbrachte.

Daß Beziehungen zwischen ASR und Eiweißkörpern bestehen, ist demnach sehr wahrscheinlich. Eine exakte Erforschung dieser Zusammenhänge sollte ein weiteres Positivum für die ASR bedeuten.

Von Interesse mag sein, daß bei Fokalsanierungen bisweilen stark erhöhte ASL-Werte beobachtet werden konnten, die aber rasch wieder zur Norm absanken.

SCHEIFFARTH u. A. (30) sehen darin eine Aktivierung der Antikörperproduktion, verursacht durch eine Toxinausschwemmung in die Blutbahn (Tonsillektomie, Appendektomie, Extraktion von beherdeten Zähnen).

Diese Antikörper-Produktion kann auch durch eine unspezifische Reizkörper-Therapie, z. B. durch die bei rheumatischen Erkrankungen oft angewandte Pyriker-Kur, angeregt werden, woraus ebenfalls hohe ASL-

Titer resultieren.

Ein etwaiger Zusammenhang zwischen Zahnherden und rheumatischen Erkrankungen ist noch sehr umstritten; derartige Herde tragen höchstens zu einer erhöhten Sensibilisierung des Organismus im Sinne der Allergielehre bei.

Nach J. A. KOLMER (31) werden β -hämolytische Streptokokken in Zahnherden nur in 3 - 5 % der Fälle gefunden; es überwiegen hier ausschließlich die Viridans-Streptokokken, was für die Ätiopathogenese der Endocarditis lenta von grösster Bedeutung ist.

P. CHRIST und W. H. HAUSS (35) berichten über Fälle von akuter Polyarthritis rheumatica und akuter Nephritis bei wiederholt normalem ASL-Titer und konnten teilweise andere Erreger nachweisen, so in einem Fall eine akute Polyarthritis rheumatica nach Sepsis Bact. coli.

Es wurde in der Literatur wiederholt darauf hingewiesen, daß bei Medikationen von ACTH oder Cortison die ASL-Produktion stark gehemmt und dadurch der ASL-Titer einen Wert annimmt, der nicht dem tatsächlichen Krankheitsverlauf entspricht. SCHEIFFARTH (32) stimmt mit SVARTZ, A. FRANK und I. SCHIMANSKI (17) überein, die keinen Einfluß von ACTH auf die Antikörper-Bildung, auch nicht auf die Serum-eiweiß-Körper, feststellen konnten.

Nach MOESCHLIN (33) aus Zürich tritt nach Applikation von ACTH oder Cortison keine direkte Verminderung der Bildung von Immunkörpern auf; lediglich die Resorption und die Spaltung der Bakterien in die eigentlichen Antigene wird gehemmt. Die Antikörper-Bildung wird also erst sekundär durch die Bremsung der Antigen-Resorption gehemmt. Eigene Untersuchungen wurden in dieser Richtung nicht vorgenommen.

J. M. CARLISLE (34) bestätigt eine hemmende Wirkung von Cortison im Sinne einer Hemmung der Immunkörper-Bildung ähnlich wie MOESCHLIN.

Abschließend darf gesagt werden, daß die ASR, trotz einiger weniger Ausnahmen mit unspezifischen Ergebnissen, die jedoch bei der Kenntnis ihres Zustandekommens leicht ausgeschaltet werden können, ein wichtiges Hilfsmittel in der Hand des mit ihrer Wirkungsweise vertrauten Arztes ist.

Therapeutische und prognostische Bedeutung kann die ASR jedoch nur dann erlangen, wenn die mit ihr gefundenen Ergebnisse neben dem

klinischen Allgemeinbefund im Verlauf der Erkrankung kurvenförmig erfasst und dementsprechend ausgewertet werden.

Zusammenfassung:

1. Die Entwicklung und Bedeutung der Antistreptolysin-Reaktion als diagnostisches Hilfsmittel für die Bekämpfung der Polyarthritis rheumatica, sowie ihrer pathogenetisch verwandten Vor- und Nachkrankheiten wurde unter Einbeziehung der bakteriologischen und immunbiologischen Vorgänge kurz geschildert.

2. Die Beschreibung der als Grundlage für diese Arbeit verwandten Methodik der ASR nach SCHULTZE, SCHWICK und VASTERS, sowie die eigene, davon nur geringfügig abweichende Methodik wurde ausführlich wiedergegeben.

3. Die durch eigene Untersuchungen in 97 Fällen (bei 136 Einzeluntersuchungen) gefundenen Werte wurden ihrer Pathogenese und Ätiologie entsprechend in einer Statistik erfasst und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Mit nur geringfügigen Abweichungen waren die gefundenen Werte mit denen anderer Autoren identisch.

Um einen möglichen, engeren Zusammenhang zwischen ASR, BKS und den γ -Globulinen der Serumeiweiß-Körper-Fraktion zu erforschen, wurden entsprechende Untersuchungen vorgenommen, deren Ergebnisse jedoch in der ermittelten Form diagnostisch nicht verwertbar sind.

4. In einer Kasuistik wurde auf die bestehenden Zusammenhänge zwischen der Infektion mit β -hämolytischen Streptokokken einerseits und der Auswirkung der Therapie auf den Ausfall der ASR im Verlauf der Erkrankung andererseits näher eingegangen.

5. In der Diskussion wurde versucht, unklare und widerspruchsvolle Befunde aufzuklären und an Hand der eigenen Erfahrungen Aussagen über den diagnostischen Wert der ASL-Reaktion zu machen.

SCHRIFTTUM

- 1) Klinge, F.: Erg.Path. 27, 1 (1933)
- 2) Schottmüller, H.: Münch.med. Wschr. 1903/I., 849
- 3) Sherman, J. M.: Bact.Rev. 1, 1 (1937)
- 4) Lancefield, R.: J. Exper. Med. 57, 571 (1933)
- 5) Coburn, A.F., Young, D. C.:
The epidemiology of hemolytic streptococ-
cens, Baltimore 1949, Williams-Wilkins Co.
- 6) Kalbak, K.: The Antistreptolysinreaction (ASR). I. Technic
The State Serum Inst. Denmark, Copenhagen
1947
- 7) Scheiffarth, F., Legler, F.:
Ärztl. Wschr. 1951, 666
- 8) Todd, E. W.: J. Exper. Med. 1932, 55, 267
- 9) Packalen, Th.: Act.path.scand. 25, 259 (1948)
- 10) Humphray, J. H.: Brit. J. Exper. Path. 30, 345, (1949)
- 11) Rantz, L., Di Caprio, J., Randall, F.:
Amer. J. med. Sci. 224, 194 (1952)
- 12) Herbert, D., Todd, E. W.:
Biochem. J. 35, 1124 (1941).
- 13) Kalbak, K.: Exper. og Undersøgelser over O-Streptolysin
og Forkomsten af O-Antistreptolysin i Serum.
Ejnar Munksgaards Forlag København.
- 14) Schultze, H. E., Schwick, G., Vasters, H.:
Ärztl. Wschr. 9, 14, 324-328 (1954)
- 15) Seifert, H., Tichy, H.: Z.f.ges. innere Med. 8, 794 (1953)
- 16) Köhler, W.: Z.f.ges. innere Med. 809 (1954)
- 17) Frank, A., Schimanski, J.:
Z.f.Rheumaforschung 14, 7/8, 238 (1955)
- 18) Dohmen:
Klin. Wschr. 17, 1689 (1938)
- 19) Scheiffarth, F.: Z.f.Rheumaforschung 10, 173 (1951)
- 20) Böni, A.: Z.f.Rheumaforschung 8, 41 (1949)
- 21) Jarlov, A.: Acta physioth. Rheumat. Belg. 4, 25 (1949)
- 22) Hollmann, W.: Z.f.ges. innere Med. 10, 660 (1955)
- 23) Packalen, Th.: J.Bacter. (Amer.), 56, 143 (1948)
- 24) Christ, P.: Z.f.Rheumaforschung 12, 141 (1953)
- 25) Westergreen, A.: Act.med.Scand.Suppl. 206, 444 (1948) und
213, 323 (1948)

- 26) Scheiffarth, F.: siehe 19)
 27) Browning, J. S.: J. Med. Sci. 221, 183 (1951)
 28) Löfgren: Acta path. Microbiol. Scand. 21, 768 (1944)
 29) Packalen, Th.: siehe 23)
 30) Scheiffarth, F.: siehe 19)
 31) Kolmer, J. A.: J. Amer. Dental Ass. 45, 139 (1952)
 32) Scheiffarth, F.: Ärtzl. Forschung 1952, 6, II, 135, Kongress-
 berichte
 33) Moeschlin (Zürich): Ärtzl. Forschung 1952, II. Kongressberichte
 34) Carlisle, J. M.: Brit. med. J. 590 (1950)
 35) Christ, P., Hauß, W. H.: Z. f. Rheumaforschung 11, 3/4, 84 (1952)

ferner:

- Schmidt, H.: Z. f. Rheumaforschung 11, 1 (1951)
 Rabl, R., Seelemann, M.:
 Z. Hygiene 132, 394 (1951)
 Galts, G.: Z. f. ges. innere Med. 10, 689 (1955)
 Köhler, W.: Zentralblatt für Bakteriologie 164 (1955),
 598
 Schoen, R.: Dtsch. med. Wschr. 77, 558 (1952)
 Dingle, J. H., Ch. Rammelkamp, Wannamaker, L. W.:
 The Lancet 6763, 763 (1953)

Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. med.
W. Lang gestatte ich mir für die Über-
lassung des vorliegenden Themas, die
Übernahme des Referates und für die mir
bei der Abfassung der Arbeit gegebenen
Anregungen aufs herzlichste zu danken.

Ferner danke ich Herrn cand. med.
Koschade, sowie den Herren Stations-
ärzten der I. und II. Med. Univ. Kli-
nik München für ihre Unterstützung bei
der Beschaffung der Patientenseren.

LEBENS LAUF

Am 9. Februar 1933 wurde ich, Hans Leonhard Steinmetz, in Bad Tölz/Obb. als Sohn des kaufmännischen Angestellten Georg Steinmetz und seiner Ehefrau Marie, geb. Hummel, geboren.

Nach 4 jährigem Besuch der Volksschule in Bad Tölz trat ich in die Oberrealschule für Jungen in Bad-Tölz ein, wo ich nach 9 Klassen im Juni 1952 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München das Studium der Zahnheilkunde, legte nach 3 Semestern das Physikum und nach 8 Semestern im Herbst 1956 das Staatsexamen ab.

Seit 1. Februar 1957 bin ich als Assistent bei dem Zahnarzt Herrn Dr. K. Hasselbach in Bad Homburg v.d.H. tätig.

